

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság  
**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM**

**Egészségügyi szakmai irányelv -**

**Az aneurysma eredetű subarachnoidealis vérzés kezeléséről**

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002069
<b>Megjelenés dátuma:</b>	2019. december 17.
<b>Érvényesség időtartama:</b>	2019. december 17. - 2022. november 15.
<b>Kiadja:</b>	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság
<b>Megjelenés helye:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Nyomtatott verzió:</b>	<a href="http://kollegium.aeek.hu">http://kollegium.aeek.hu</a>
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK .....</b>	<b>3</b>
<b>II. ELŐSZÓ .....</b>	<b>4</b>
<b>III. HATÓKÖR .....</b>	<b>4</b>
<b>IV. MEGHATÁROZÁSOK .....</b>	<b>4</b>
1. Fogalmak .....	4
2. Rövidítések .....	5
3. Bizonyítékok szintje .....	5
4. Az ajánlások rangsorolása .....	5
<b>V. BEVEZETÉS .....</b>	<b>6</b>
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása .....	6
2. Felhasználói célcsoport .....	6
3. Kapcsolat hivatalos hazai és külföldi irányelvekkel .....	6
<b>VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE .....</b>	<b>7</b>
<b>VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ .....</b>	<b>22</b>
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban .....	22
2. Alkalmazást segítő dokumentumok .....	22
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok .....	23
<b>VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE .....</b>	<b>23</b>
<b>IX. IRODALOM .....</b>	<b>23</b>
<b>X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE .....</b>	<b>32</b>
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja .....	32
2. Irodalomkeresés, szelekció .....	32
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja .....	32
4. Ajánlások kialakításának módszere .....	32
5. Véleményezés módszere .....	33
6. Független szakértői véleményezés módszere .....	33
<b>XI. MELLÉKLET .....</b>	<b>33</b>
1. Alkalmazást segítő dokumentumok .....	33

## I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

### **Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

#### **1. Idegsebészet Tagozat**

Prof. Dr. Bognár László idegsebész, neurológus, tagozatvezető, társszerző

Külső szakértők:

Dr. Szikora István radiológus, neuroradiológus, társszerző

Dr. Bagó Attila idegsebész, társszerző

Dr. Kis Balázs neurológus-neurointervenció szakorvos, társszerző

Dr. Marosfői Miklós neuroradiológus adjunktus, társszerző

Dr. Molnár Csilla aneszteziológus- intenzív terápiás orvos, társszerző

Dr. Solich Alex neuroradiológus-neurointervenció egyetemi docens, társszerző

Dr. Szabó Sándor idegsebész, idegyógyász, társszerző

Dr. Vajda János idegsebész, társszerző

Dr. Vörös Erika neuroradiológus, társszerző

Dr. Várallyay Péter radiológus adjunktus, társszerző

Dr. Futó Judit aneszteziológus, neurológus, társszerző

### **Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

#### **1. Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat**

Prof. Dr. Fülesdi Béla neurológus, aneszteziológus, tagozatvezető, véleményező

#### **2. Neurológia Tagozat**

Prof. Dr. Bereczki Dániel neurológus, pszichiáter, tagozatvezető, véleményező

#### **3. Radiológia Tagozat**

Prof. Dr. Battyáni István radiológus, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

**Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**

**Betegszervezet tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Egyéb szervezet tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Szakmai társaság tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Független szakértő:**

Nem került bevonásra.

## II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

## III. HATÓKÖR

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	Az aneurysma ruptúrából származó subarachnoidális vérzést (SAV) szenvedett betegek diagnosztikája, osztályozása, a SAV és az azt kiváltó ok (aneurysma) kezelése.
<b>Ellátási folyamat szakaszai:</b>	A SAV és a kiváltó ok diagnosztikai vizsgálata - kezelése - követése.
<b>Érintett ellátottak köre:</b>	A SAV-t szenvedett betegeket ellátó egészségügyi dolgozók és intézmények.
<b>Érintett ellátók köre:</b>	
<b>Szakterület:</b>	0204 idegsebészet 0900 neurológia 1501 aneszteziológia 1502 intenzív ellátás 2206 súlyos agykárosodottak rehabilitációja 2209 súlyos központi idegrendszeri károsodottak, polytraumatizáltak és égésbetegek rehabilitációja gyermekkorban 4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás 5100 röntgendiagnosztika 5103 angiográfiás diagnosztika 5108 CT diagnosztika 5109 MRI diagnosztika 5205 intervenciók neuroradiológia
<b>Ellátási forma:</b>	F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
<b>Progresszivitási szint:</b>	III szint.
<b>Egyéb specifikáció:</b>	Nincs

## IV. MEGHATÁROZÁSOK

### 1. Fogalmak

**Subarachnoidális vérzés (lágyburki vérzés) (SAV):** koponyán belüli lágyagyhártyák közé történő vérzés, amely leggyakrabban koponyaalapi aneurysma megrepedéséből származik.

**SAV kezelés:** a lezajlott subarachnoidális vérzést követően kialakult idegrendszeri és/vagy belgyógyászati problémák, valamint a vérzéshez köthető szövődmények megelőzését és kezelését jelenti.

**Aneurysma kezelés SAV-ban:** a subarachnoidális vérzést követően az újravérzés megelőzése céljából az aneurysma eszközös kirekesztése a keringésből (történhet endovascularis úton vagy transcranialis műtéttel).

**Vasospasmus:** koponyaalapi erek fokális vagy kiterjedt szűkülete, amely időnként kezelés ellenére irreverzibilis agyállományi iszkémiás károsodáshoz vezethet, ezáltal jelentősen befolyásolja a beteg életkilátásait.

Leggyakrabban subarachnoidális vérzésben fordul elő, kialakulásának okai összetettek, egyértelmű kizárólagos oka ismeretlen, kezelési lehetőségei korlátozottak, esetenként nem befolyásolható.

**Neurovasculáris centrum:** olyan multidiszciplináris ellátó egység, amely a subarachnoidális vérzést, annak okát és minden következményét magas szinten tudja kezelni. Centrum obligát egységei az intenzív osztály (neurointenzíves profillal), idegsebészet, neurológia, radiológia (neuroradiológiai profillal), valamint neurointervenció.

## 2. Rövidítések

**ACI:** Artéria Carotis Interna

**ACM:** Artéria Cerebri Media

**ACom:** Artéria Communicans anterior

**AB:** Artéria Basilaris

**AG:** Angiográfia

**AHA:** American Heart Association / Amerikai Kardiológus Társaság

**ASA:** American Stroke Association / Amerikai Stroke Társaság

**ASA skála:** American Society of Anesthesiologist / Amerikai Aneszteziológus Társaság  
aneszteziológiai kockázat értékelő skálája

**CT** (vizsgálat): Computer-tomográfias vizsgálat

**CTA:** Computer-tomográfias Angiográfia

**CTP:** CT Perfúziós vizsgálat

**DSA:** Digitális szubtrakciós Angiográfia

**FLAIR:** Fluid-Attenuated Inversion Recovery

**HC:** Hydrocephalus

**HH:** Hunt és Hess skála

**HIT:** Heparin Indukált Thrombocytopenia

**ICP:** Intracranial Pressure/ intracranialis nyomás

**ISAT:** International Subarachnoid Aneurysm Trial / Nemzetközi Subarachnoidális Aneurysma Vizsgálat

**KAI:** Késői Agyi Iszkémia

**KIND:** Késői Iszkémiás Neurológiai Deficit

**LMWH:** Low Molecular Weight Heparin / Kis molekulásúlyú Heparin

**MRI** (vizsgálat): Magnetic Resonance Imaging / Mágneses Rezonanciás Vizsgálat

**MRA:** Mágneses Rezonanciás Angiográfia

**mRS:** módosított Rankin skála

**MVT:** mélyvénás trombózis

**SAV:** Subarachnoidális vérzés

**SPECT:** Single Photon Emission Computed Tomography

**TCD:** Transcraniális Doppler

**TOF-MRA:** Time-of-flight Mágneses Rezonanciás Angiográfia

**VS:** Vasospasmus

**WFNS:** World Federation of Neurosurgical Societies / Idegsebészeti Társaságok Világszervezete

## 3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjét a nemzetközileg leggyakrabban elfogadott irányelvek egyszerűsített rendszere alapján határoztuk meg.

Bizonyítékok szintje	Forrás
<b>I</b>	több randomizált, kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalízisén alapul.
<b>II</b>	egy randomizált, kontrollált vizsgálaton, vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmányon alapul.
<b>III</b>	csak olyan szakmai konszenzus támasztja alá, amely szakértők egybehangzó véleményén, esetbemutatókon vagy kisebb vizsgálatok eredményein alapul.
<b>IV</b>	Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá.

#### 4. Az ajánlások rangsorolása

Az ajánlások szintjét a nemzetközileg leginkább elfogadott irányelveknek megfelelően határoztuk meg. Az egyes ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat rangsoroltuk, és az ajánlások erősségét a NewZealand Guidelines Group (NZGG) módszer segítségével, az alábbi skálának megfelelően határoztuk meg. Olyan esetekben, ahol nem találtunk az ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat, az irányelvfejlesztő csoport konszenzus véleményeit tüntettük fel.

Szint	Ajánlások
<b>A</b>	legalább egy I-es szintű evidencián, vagy több megegyező II.-es szintű evidencián alapuló
<b>B</b>	egybehangzó, konzisztens II.-es, III.-as vagy IV.-es szintű evidenciákon alapuló vélemény egy adott terápia hatékonyságáról (ajánlható)
<b>C</b>	egymásnak ellentmondó, inkonzisztens II.-es, III.-as, vagy IV.-es szintű evidenciákon alapuló ajánlás (figyelembe vehető)
<b>D</b>	csak IV.-es szintű evidencián, szakértői konszenzuson vagy klinikai tapasztalaton alapuló ajánlás

### V. BEVEZETÉS

#### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Aneurysma ruptúrából származó subarachnoidális vérzés (SAV) évente 100 000 lakosonként 2-16 esetben fordul elő évente, a gyakoriság földrajzi és gazdasági viszonyokkal is összefüggeni látszik [1], hazánkban 10/100 000/év-re becsülhető. A SAV-t szenvedett betegek száma a népesség arányában ugyan viszonylag alacsony, a kórkép népegészségügyi hatása mégis jelentős. Az érintettek többsége ugyanis az aktív korú lakosság köréből kerül ki (leggyakoribb az 5. életévtizedben) és a betegség lefolyása igen súlyos: a betegek legkevesebb negyede meghal, és a túlélők közel fele maradandó károsodást szenved [2].

A SAV mortalitása az elmúlt két és fél évtizedben a fejlett ipari országokban értékelhetően ( $\approx 0.8\%/év$ ) csökkent [3], ami minden bizonnyal a hatékonyabb és biztonságosabb kezelési módszerek terjedésének köszönhető, ideértve az aneurysmák minimálisan invazív kezelési eljárásait. A fenti módszerek rendkívül költségesek, következetes és szakszerű alkalmazásuk ugyanakkor jelentős egészségnyereséget eredményez. Ez indokolja a következetes és szakszerű alkalmazásra vonatkozó ajánlások irányelvbe rendezett összefoglalását. Az Idegsebészeti Tagozat által korábban (2000) készített irányelv lejárt, ezért annak megújítása indokolt, különös tekintettel az időközben a tárgyban megjelent frissített [4] illetve újabb [5] nemzetközi ajánlásokra.

#### 2. Felhasználói célcsoport

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai, napi gyakorlatukhoz igyekeznek az irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

#### 3. Kapcsolat hivatalos hazai és külföldi irányelvekkel

##### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

<b>Cím:</b>	Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve az aneurysma ruptúra okozta subarachnoidális vérzésekről.
<b>Megjelenés adatai:</b>	Eü. Közlöny, 2000, 11. Sz. 1405-1413
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

### Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R. et al. American Heart Association, American Stroke Association (AHA-ASA) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. AHA-ASA Guidelines, 2012 Stroke, 43, 2012, 1711-37 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556195">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556195</a> [4]
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	Steiner, T, Juvela, S, Unterberg, A. et al European Stroke Organization (ESO) European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. ESO Guidelines, 2013 Cerebrovasc Dis, 35, 2013, 93-112 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406828">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406828</a> [5]
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	Thompson, B. G, Brown, R. D., Amin-Hanjani, S. et al American Heart Association, American Stroke Association (AHA-ASA) Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association AHA/ASA Unruptured aneurysm guidelines, 2015 Stroke, 2015, 46, 2368-2400 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089327">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089327</a> [6]
<b>Szerző(k):</b> <b>Tudományos szervezet:</b> <b>Cím:</b> <b>Megjelenés adatai:</b> <b>Elérhetőség:</b>	Jansen, O. Szikora, I. Causin, F. Bruckmann, H. Lobotesis, K. European Society of Neuroradiology (ESNR), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), UEMS Division of Neuroradiology Standards of Practice in Interventional Neuroradiology Neuroradiology (2017) 59:541–544 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526977">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526977</a> [7]

### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### Ajánlás1

**A magasvérnyomás kezelése ajánlott az iszkémiás stroke, az intracerebrális vérzés, valamint a szív és vese károsodás megelőzésének érdekében** (evidencia szint: I, ajánlási osztály: A).

### Ajánlás2

**A magasvérnyomás kezelése csökkenti a SAV kockázatát** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

### **Ajánlás3**

**A dohányzás abbahagyása, valamint a túlzott alkoholfogyasztás kerülése csökkenti a SAV-rizikót** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

### **Ajánlás4**

**A nem-vérzett aneurysmák rizikó-bebecslésénél figyelembe kell venni az aneurysma elhelyezkedését, méretét, a beteg általános állapotát, életkorát, továbbá az aneurysma morfológiai és hemodinamikai jellemzőit** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

### **Ajánlás5**

**Rostgazdag táplálkozás csökkentheti a SAV kialakulását.** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

### **Ajánlás6**

**Azon egyének esetében, akiknek legalább két egyenesági rokona aneurysma eredetű SAV-t szenvedett, nem vérzett aneurysmák korai felismerésében noninvaszív szűrés felvethető, ugyanakkor ennek tényleges haszna csak további vizsgálatokkal dönthető el** (evidencia szint: II, ajánlási osztály B).

### **Ajánlás7**

**A téves diagnózisok száma csökkenthető, ha a beteget elsőként észlelő orvosok (családorvos, mentőorvos), valamint az ellátásban résztvevő társszakmák orvosai (mentőorvos, neurológus, idegsebész, intenzívterápiás orvos) rendszeres oktatáson, továbbképzésen vesznek részt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

### **Ajánlás8**

**A hirtelen jelentkező kifejezett fejfájás esetén mindig gondolni kell SAV-ra** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

## **Epidemiológia, megelőzés**

### **Incidencia:**

A subarachnoidális vérzés az összes stroke-os esetek 1-7%-át teszi ki [8]. A SAV gyakorisága jelentős eltérést mutat a világ különböző országaiban. Populáció alapú incidenciarány évente átlagosan 9 (2 és 23 között változik) 100.000 lakosra nézve [9]. Az Egyesült Államokban gyűjtött adatok szerint az aneurysmából származó SAV meghaladja az évi 30 000-t, ami 9,5 esetet jelent /100.000 lakosra vetítve [10]. A legalacsonyabb incidenciarányt Kínában 2/100.000 lakos, míg a legmagasabbat 23/100.000 lakos Finnországban és Japánban igazolták az epidemiológiai vizsgálatok [11]. A SAV-incidencia változik az életkorral, 40-60 év között a leggyakoribb, (csúcspont kb. az 5-6. dekádban éri el), gyermekkorban ritkán fordul elő (0,18 - 2/100.000 gyermek) [12]. Korábbi adatoktól eltérően, nőkben nem másfélszeres [13, 14], hanem annál kevesebb, 1,2-szeres gyakorisággal fordul elő a férfiakhoz képest [9].

Magyarországon évi kb. 1100 akut SAV kórházi felvételével kell számolnunk [15]. További 15-20% lehet azon betegek aránya akiknél a helyszínen bekövetkező halál, a rossz vagy késői diagnózis miatt a subarachnoidális vérzést nem ismerik fel és a vérzett aneurysmájuk preventív kezelésére nem kerül sor [16].

### **Rizikófaktorok:**

Genetikai tényezők szerepe kérdéses, ugyanakkor úgy tűnik, ha a családban korábban subarachnoidális vérzés már előfordult akkor az első és másodfokú rokonsági fokon 3-6 szorosra növekszik a vérzési kockázat a normál populációhoz képest [17, 18]. További kockázatot jelent a dohányzás, kezeletlen magas vérnyomás, túlzott alkoholfogyasztás, valamint szimpatomimetikus kábítószer (pl. kokain) használata [19, 20]. A különféle diétákat, táplálkozási szokásokat vizsgálva a rostgazdag táplálkozás jótékony hatása igazolódott, egyértelműen csökkentve a subarachnoidális vérzés előfordulását [21]. Úgy tűnik a terhesség, a szülés, valamint a gyermekágy során nem gyakoribb a SAV előfordulása [22]. A nem rupturált aneurysma a későbbiekben megrepedhet, ezért a felismert aneurysmát a rizikó-faktorok közé kell sorolni. A nem-vérzett aneurysmák vérzési kockázata nagyobb, ha a kórelőzményben más forrásból származó SAV szerepel [23]. További rizikót jelent a nagyobb méret (7 mm feletti, vagy tünetképző aneurysma) és a hátsó Willis-kör területén való elhelyezkedés (vertebro-basilaris rendszer) [24]. Transcranialis vagy endovascularis úton történt kezelés után, amennyiben az aneurysmát sikerült



teljesen kiiktatni a keringésből, az újrávérzés kockázata 1% körüli az első évben. Amennyiben az aneurysma zárása a teljes occlusió 70%-át nem éri el úgy az újrávérzési kockázat 18% az első évben. A reruptúra leggyakrabban a kezelést követő első 3 napban fordul elő [25].

### **Klinikai diagnózis**

Anamnesis:

Subarachnoidális vérzés familiáris előfordulása nagyon ritka [26, 27]. A nem-familiáris SAV esetében a kórelőzményben esetenként megtalálható a korábbi SAV-t valószínűsítő esemény tünetei [28, 29]. Gyakoribb a családi anamnézisben cerebrovascularis betegség [29], továbbá ritkán polycystás vese vagy kötőszöveti betegség derül ki [23].

A SAV-t gyakran előzi meg Valsalva manőverrel járó fizikai aktivitás, mint például széklet-vizelet ürítés, szexuális aktus, a legtöbb SAV azonban megerőltető tevékenység nélkül következik be [30]. Ritkábban fordul elő (kb. 20%-ban) úgynevezett figyelmeztető fejfájás (warning sign) a vérzést megelőzően kb. 2-8 héttel. Ez a fejfájás a tényleges vérzéshez képest enyhébb, ugyanakkor több napig tarthat és hányinger, hányás is kísérheti. Ilyenkor az aneurysma-ruptura kockázat 10 szeresére nő [31, 32]. Ezért fontos figyelmeztető fejfájás esetén SAV gyanúját felvetni.

Tünettan:

Akut szakban (első 48 óra) észlelt tünetek nagymértékben különböznek a krónikus stádiumban jelentkező tünetektől. Az akut SAV képét a vérzés okozta koponyaűri nyomásnövekedés tünetei dominálják, mely egyrészt a ruptura fokától, másrészt a vérzés lokalizációjától függ. Típusos esetben hirtelen kezdődő elviselhetetlen erősségű, ütősszerű tarkótáji fejfájás a bevezető tünet (80%), majd eszméletvesztés (53%), azt követően hányinger, hányás (77%) és tarkókötöttség (35%) jelentkezik. Ritkábban alakul ki fokális neurológiai deficit (pl. agyidegtünet, hemiparesis). Epileptiform görcstevékenység elsősorban az állományi vérzéssel járó SAV-nál fordul elő (kb. 20%-ban), leggyakrabban az ACM vagy az ACom aneurysmájának megrepedését követően [33].

A klasszikus tünetegyüttes ellenére, leginkább a natív CT vizsgálat elmaradása miatt nem ritka a téves diagnózis [16]. E tekintetben az elmúlt 30 évben jelentős javulás volt látható. Míg 1985-ben az esetek 65%-ában született téves diagnózis, ezzel szemben napjainkban ez az érték kb. 12% [34].

A helyszínen bekövetkező halál miatt a betegek 15%-ában a rosszulletet kapcsán jelentkező tünetek nem ismertek [35].

A subarachnoidális vérzés késői (krónikus) szakában a lezajlott vérzés másodlagos következményei vezethetnek neurológiai deficithez. A lezajlott vérzés súlyosságával arányos mértékben alakul ki később vasospasmus vagy hydrocephalus [36, 37].

### **Ajánlás9**

**Klinikum alapján feltételezett SAV esetében koponya CT vizsgálat mindenképpen indokolt, CT negativitása esetén lumbálpunkció végzendő** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

### **Ajánlás10**

**Negatív CT esetén SAV igazolására MR is végezhető, de nem helyettesítheti a lumbálpunkciót** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B).

### **Ajánlás11**

**SAV kivizsgálásnak része a CTA, amely az aneurysma igazolása mellett, annak kezelési módjának eldöntésében is szerepet játszik** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B).

### **Ajánlás12**

**Amennyiben CTA a vérzésforrás kimutatására, illetve a kezelési módszer megválasztására nem elégséges, úgy mielőbb katéteres négyér agyi angiográfiát kell végezni Digitális Subtrakciós Angiográfiás technikával (DSA), 3D rekonstrukciókkal** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

### **Ajánlás13**

**Amennyiben a vérzés forrását a fenti módszerek egyike sem igazolja és a vérzés típusos perimesencephalis eloszlást mutat, úgy DSA végzése csak akkor indokolt, ha a CTA minősége nem kielégítő** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B)

#### Ajánlás14

**Amennyiben a vérzés forrását a fenti módszerek egyike sem igazolja és a vérzés nem típusos perimesencephalis eloszlást mutat, úgy CTA vagy DSA megismétlése legkorábban 3 hét múlva, vagy azon túl indokolt, hacsak más terápiás megfontolások azt korábban nem teszik szükségessé (evidencia szint II, ajánlási osztály: C)**

#### Képi és klinikai diagnosztikai módszerek és alkalmazásuk:

SAV esetén a képalkotó diagnosztikai eljárások hármas célt szolgálnak, úgymint

- a vérzés igazolását
- a vérzésforrás azonosítását
- a vérzés szövődményeinek megállapítását

A vérzés igazolása:

SAV kimutatásában a natív koponya CT az első obligát vizsgálat. Előnye, hogy noninvazív és széles körben hozzáférhető [38, 39]. Az akut szakban a subarachnoidális vér detektálásában igen nagy a szenzitivitása (első 12 órában 98%, első nap 93%), az 3. nap után azonban gyorsan csökken (6. nap 57%). Natív CT a korai szakban is negatív lehet enyhe SAV eseteiben [40]. Ezért típusos klinikum mellett negatív CT esetén a vérzés biztos kizárására lumbálpunkciót kell végezni [41-43]. Mivel a vérzés (gyakran csak becsülhető) kezdetéhez képest legalább 6 óra szükséges a diagnosztika alapját adó xantochromia megjelenéséhez, a mintavétel ideális időpontja 12 óra múltával ajánlott. Az arteficiális vérzés és az intracranialis nyomás hirtelen változásának elkerülése érdekében a mintavételt kisméretű tüvel, több frakció elkülönítésével kell végezni. A xantochromia értékeléséhez a minta centrifugálás utáni vizsgálata szükséges, a mintavétel után egy órán belül [44, 45]. Alternatívaként koponya MR vizsgálat végezhető, amely FLAIR, PD illetve DWI szekvenciák alkalmazásával a subakut stádiumban is nagy biztonsággal igazolja a SAV-t [46-48], negativitása azonban SAV-ra jellemző klinikum mellett nem teszi feleslegessé a lumbálpunkciót.

Az akut koponya CT-n ábrázolódó subarachnoidális vér mennyisége korrelál a klinikai állapottal, a vérzés súlyosságát Fisher-CT-skála szerint osztályozzuk [49]. Ennek értékelésekor figyelembe kell venni a basalis ciszternák és corticális liquorterek tágasságát. Atrophia, tágabb liquorterek esetén a vérzésre jellemző hyperdensitás mindenképp vastagabb lesz, ez azonban nem feltétlen jelent súlyosabb vérzést.

A vérzés legnagyobb tömege eligazítást adhat a vérzett aneurysma lokalizációjáról, kiterjedése pedig a későbbi vasospasmus valószínűségéről. A haematoma elhelyezkedése, mérete magyarázatot adhat a neurológiai góctünetekre és indikálhatja a haematoma eltávolítását. Fontos a kamrák tágasságának értékelése, mivel az akut hydrocephalusnak fontos terápiás következményei vannak. A hydrocephalus kezelése eredményességének megítélésére, késői kialakulásának észlelésére, valamint a beteg állapotának nyomonkövetésére a natív CT vizsgálat többszöri ismétlése lehet szükséges.

A vérzésforrás azonosítása:

A vérzésforrás azonosításának legkézenfekvőbb eszköze a natív CT vizsgálatot követően elvégzett CTA. Megfelelő technikával végzett CTA (64 szeletes CT készülék, < 1mm szeletvastagság, megfelelő injektor és software) jó minőségű rekonstrukcióra ad lehetőséget, mellyel a  $\geq 3$  mm átmérőjű aneurysmák biztonsággal kimutathatók (95% szenzitivitás) [50, 51]. A csontkivonással készült 3D rekonstrukció a bázisközeli érszakaszokon is nagy biztonsággal ábrázolja a  $\geq 3$  mm átmérőjű aneurysmákat (99% specificitás, 90% sensitivitás) [52]. A megfelelő módon készült CTA az esetek túlnyomó többségében (93%) arra is alkalmas, hogy az aneurysma kezelési módjáról (transcranialis, endovasculáris) dönteni lehessen [53]. Ez az állítás azonban csak akkor igaz, ha a rekonstrukciót az aneurysma kezelését végző szakemberek maguk készítik el, szükség esetén manuális csontkivonással, tetszés szerinti (nem automatizált) projekciókkal. Ezért fontos, hogy amennyiben az első CT/CTA vizsgálatot követően a beteget tovább szállítják, úgy a beteggel együtt annak teljes (DICOM formátumú) anyaga eljusson az aneurysma definitív kezelését végző intézetbe. Összességében mind diagnosztikus biztonság, mind költséghatékonyság szempontjából igazolható, hogy nem traumás SAV esetén a vérzésforrás igazolására első lépésben CTA végzése megfelelő stratégia [53, 54]. Amennyiben CTA negatív, úgy a további tennivalók a vérzés CT-n észlelt kiterjedésétől illetve eloszlásától függenek. Noha az irodalomban e téren nincs teljes egyetértés, a legtöbb tanulmány egyetért abban, hogy a basalis ciszternák többi részét nem érintő típusos perimesencephalis eloszlású vérzés és benignus SAV-re jellemző enyhe klinikai tünetek esetén negatív CTA-t követően nincs szükség további vasculáris képalkotó vizsgálatokra. Ugyanakkor amennyiben CT

diffúz SAV-t mutat, úgy negatív CTA-t követően DSA az esetek jelentős részében (15%) kisebb aneurysmát igazol [55]. Ezért a legtöbb szerző egyetért abban, hogy diffúz SAV esetén negatív CTA után 2D és 3D DSA-t célszerű végezni, sőt az első DSA negativitása esetén néhány hét után ismételt vascularis képalkotó vizsgálat javasolt [56].

Míg a koponya a MR vizsgálata a SAV subakut stádiumában fontos lehet [46-48], az MR angiográfia (MRA) sensitivitása aneurysma biztos kimutatására korlátozott, a vizsgálat kivitelezése akut SAV-t szenvedett betegnél nehézkes (rossz kooperáció), valamint a ciszternákban levő vér műterméke értékelhetetlenné teheti az MRA képeket, SAV okának felderítésére nem használatos. Ha azonban CT/CTA/DSA valamely ok miatt kontraindikált (pl. a vérzést elszenvedő beteg várandós), úgy első lépésben MR, MRA végzése célszerű.

Bár a fentiek értelmében SAV-t követően az első vascularis képalkotó vizsgálat rutinszerűen lehet CTA, a vérzésforrás igazolásának vagy kizárásának legbiztosabb módszere ma is a gold standardként számotartott katéteres agyi négyér-angiográfia digitális subtrakciós technikával (DSA), szükség szerint rotációs angiográfiával és abból készített 3D rekonstrukciókkal kiegészítve. Különösen kisebb aneurysmák morfológiájának pontos ábrázolásában DSA eredményesebb [57]. A 3D rekonstrukciók alkalmazása jelentősen javítja a diagnosztikus pontosságot főként a komplex lokalizációban elhelyezkedő kis aneurysmák azonosításában és a műtéti tervezést akár transcraniális akár endovascularis terápia esetén, ezért alkalmazása feltétlen javasolt [58].

A SAV-ban alkalmazott képalkotó eljárások, valamint az aneurysma kezelésében kiemelkedő szerepet játszó endovascularis módszerek többsége ionizáló sugárzást használ. Több tanulmány foglalkozik a SAV kezelése során a beteg által elszenvedett kumulatív sugárdózis kockázataival [59, 60]. Figyelembevéve az elsődleges kivizsgálást, az endovascularis aneurysma kezelést, az esetleges szövődmények (hydrocephalus, spasmus) nyomonkövetését a sugárterhelés összességében tekintélyes lehet, ezért ezen eljárások alkalmazása nagy körültekintést igényel. Ennek ellenére egy közelmúltban publikált tanulmány szerint azonban mindez nem csökkenti a jelzett módszerek eredményességét és költséghatékonyaságát [61].

#### **Ajánlás15**

**SAV kialakulásakor észlelt klinikai állapot súlyossága nagymértékben meghatározza a várható kimenetelt, ezért az egyszerűsített állapotfelmérő skálák Hunt & Hess [HH], World Federation of Neurological Surgeons [WFNS]) vagy annak módosított változata [mWFNS] korai használata kívánatos (lásd egyéb dokumentumok), (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).**

#### **Ajánlás16**

**Aneurysma ruptúrát követően korai újravérzés, és annak következtében súlyos klinikai kimenetel kockázata magas, ezért SAV gyanúja esetén sürgős kivizsgálás és kezelés ajánlott (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).**

#### **Ajánlás17**

**Mivel az újravérzés leggyakrabban az első 24-48 órában jelentkezik, úgy - amennyiben nincs kontraindikáció - a preventív aneurysma kezelést annak módjától (endovascularis vagy transcraniális) függetlenül a technikailag és logisztikailag lehető legkorábbi időpontban kell elvégezni. Bár egyértelmű evidencia nem támasztja alá, általános konszenzus szerint enyhe és közepes súlyos SAV esetekben (HH I-IV, WFNS I-IV) célul kell kitűzni a preventív kezelés elvégzését a vérzéstől számított 72 órán belül (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).**

#### **Ajánlás18**

**Aneurysma ruptúrából származó SAV esetében a beteget lehetőség szerint minél előbb olyan neurovascularis centrumban (lásd 1. számú ábra) kell elhelyezni, ahol a SAV és szövődményei kezelésére alkalmas, neuro-intenzív profillal rendelkező intenzív terápiás osztály, valamint a vérzés forrását jelentő koponyaűri aneurysma kezelésére alkalmas mindkét (sebészi, illetve endovascularis) modalitás rendelkezésre áll.**

Az aneurysma ruptura okozta SAV klinikai lefolyása és tennivalók az újravérzés megelőzésére az aneurysma kezelése előtt

Természetes kórlefolyás, prognosztikai tényezők:

Mind a SAV miatt történt kórházi felvételek száma, mind az aneurysma ruptura okozta SAV mortalitása az elmúlt évtizedekben csökkenést mutat [3, 62-64], ugyanakkor továbbra is magas, 25-45% közé tehető [3, 62]. A

túlélők körében 10-20%-os a rossz funkcionális kimenetel (módosított Rankin-skálán /mRS/ mérve: 3 vagy rosszabb érték) [3]. Az önálló életvezetésre alkalmatlan állapotot eredményező fokális neurológiai deficit(ek) mellett a kognitív képességek csökkenése is hozzájárul a rossz életminőséghez, a betegek 20%-nál depresszió, anxiétás, krónikus fáradtság vagy alvászavar alakul ki [65].

A klinikai kimenetelt számos tényező befolyásolja. Az egyik legmeghatározóbb prognosztikai tényező a vérzés klinikai súlyossága. Ezért fontos a klinikai állapot pontos rögzítése az első észlelés során, mely állapotfelmérő skálák, mint a Hunt-Hess (H&H) [66] és a World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) [67] használatával történik. A hazai gyakorlatban leginkább a H&H osztályozás terjedt el. Mindkét skála használata esetén a súlyos állapotot (H&H / WFNS  $\geq$  3) elsősorban a rossz tudati állapot határozza meg. Ennek oka az esetek jelentős részében lehet a vérzés okozta akut liquorfelszívódási zavar és következményes feszülő hydrocephalus. Mivel az ebből eredő koponyaüri nyomásfokozódás kamrai liquor lebecsájtással eredményesen kezelhető (lásd később), aluszékonyság vagy kontaktusképtelenség mellett CT-vel detektált hydrocephalus esetén a klinikai állapotot a nyomásfokozódás rendezése után ismételtén értékelni kell.

További negatív prognosztikai tényezőként értékelhető az idős kor, fennálló súlyos belszervi betegség, CT-n agyi ödéma, intraventriculáris vagy állományi vérzés, illetve agyi infarktus, hiperglikémia, lázas állapot, valamint szisztémás szövődmények úgymint tüdőgyulladás vagy szepszis. Az aneurysma kedvezőtlen morfológiai tulajdonságai fokozhatják a kezelés szövődményeinek kockázatát. Az aktuális belszervi állapot (cardio-pulmonalis rendszer) megítélésére az aneszteziológiában használatos ASA (American Society of Anesthesiologist) skála alkalmas [68].

Újrávérzés, ismételt aneurysma ruptura:

A vérzést követő 2-12 órában a kezeletlen aneurysmák újrávérzési kockázata 4%, az első 24 órában pedig 6-18% [69]. Ezt követően az újrávérzési kockázat csökken, az első hónapban napi 1-2% reruptúrával kell számolni. A harmadik hónaptól kezdődően a következő egy évben a vérzési kockázat 3% alá csökken [70-72]. Az első reruptúra kifejezetten magas 60-70%-os mortalitással jár [73]. Az újrávérzés kockázatát fokozza az aneurysma kezeléséig eltelt idő hossza, a kezdeti neurológiai (elsősorban tudati) állapot, eszméletvesztés a vérzés során, megelőző figyelmeztető fejfájás, nagyméretű aneurysma és nagy valószínűséggel a magas (> 160 Hgmm) szisztolés vérnyomás [69, 73].

#### **Ajánlás19**

**A vérzett aneurysma definitív ellátását megelőzően egyértelmű kontraindikáció hiányában antifibrinolitikum adása megfontolható a korai aneurysma zárásig, vagy annak halasztása esetén maximum 72 órán keresztül.** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás20**

**Az akut szakban, a preventív kezelést megelőzően a vérnyomás kontrollálása ajánlott jól dozírozható gyógyszereléssel az újrávérzés megelőzése és a szükséges perfúziós nyomás fenntartása érdekében** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás21**

**A vérnyomás ideális értéke nem határozható meg, de systolés értékének 160 Hgmm-es érték alá történő csökkentése célszerű, és az semmiképp ne haladja meg a beteg normális systolés vérnyomás értékét, miközben az agyi perfúziós nyomás ne csökkenjen 90 Hgmm alá** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás22**

**Az aneurysma zárását megelőző időszakban a vérnyomás és az intracraniális nyomás emelkedésének megelőzésére szolgáló tennivalók és intézkedések (ágynyugalom, hányinger-, hányás- és fájdalomcsillapítás, szükség esetén nyugtatók alkalmazása) ajánlottak** (evidencia szint: IV, ajánlási osztály: D).

#### **Ajánlás23**

**Az újrávérzés megelőzése céljából SAV-t követően, amennyiben a beteg aktuális klinikai állapotát figyelembe véve a tervezett beavatkozás kockázata nem nagyobb az újrávérzés veszélyénél, úgy a vérzésforrásként azonosított aneurysma preventív kezelését mielőbb, de lehetőleg a vérzést követő 72 órán belül ajánlott elvégezni** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás24**

A vérzést követő 3-14. nap között végzett nyitott koponyaműtét a vasospasmus és abból eredő rossz kimenetel kockázatát fokozza. Ezért ez az időszak transcraniális műtét szempontjából relatív kontraindikációnak tekintendő, és csak egyéb preventív módszer lehetőségének hiányában, vitális indikációval (ismételt vérzés, térszűkítő állományi vérzés) javasolt (evidenciaszint: II, ajánlási osztály: A). Amennyiben vasospasmus már kialakult, úgy az endovasculáris kezelés kockázata is magasabb, de nincs adat arról, hogy endovasculáris kezelés önmagában fokozná a spasmus kialakulásának veszélyét. Ilyen esetben endovasculáris kezelés ebben az időszakban egyéni döntés alapján végezhető.

#### **Ajánlás25**

Ugyanebben az időszakban az endovasculáris beavatkozás kockázat növelő hatásáról nincs egyértelmű adat, így egyéni mérlegelés alapján elvégezhető. Hasonlóképpen, amennyiben TCD segítségével vasospasmus kizárható, és a vérzés mértéke, a klinikai állapot és az aneurysma lokalizációja, illetve morfológiája alapján annak kockázata alacsony, úgy (ugyancsak egyéni mérlegelés alapján) a koponyaműtét is választható (evidencia szint: III, ajánlási osztály: D).

#### **Ajánlás26**

Preventív beavatkozás során annak módjától függetlenül az aneurysma teljes zárására kell törekedni (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás27**

Az aneurysma-ellátás módjának kiválasztása multidiszciplináris döntés, amely során mind a beteg, mind az aneurysma sajátosságait figyelembe kell venni (evidencia szint: III, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás28**

Amennyiben az aneurysma transcraniális és endovasculáris kezelésre egyaránt alkalmas, úgy az endovasculáris beavatkozást kell előnyben részesíteni (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás29**

Ha a SAV mellett térszűkítő állományi haematoma is igazolódik, különösen, ha annak térfogata meghaladja az 50 ml-t, akkor fel kell vetni a craniotomiából történő ellátást a térszűkítő vérömleny eltávolítása céljából. Eltávolítást indokló méretű állományi vérzés, endovasculáris kezelés kockázatát jelentősen fokozó, vagy azt lehetetlenné tevő aneurysma morfológia transcraniális műtétet igényelhet. Az ACM aneurysmái esetén gyakrabban merül fel transcraniális műtét szükségessége, míg a hátsó Willis kör aneurysmái esetén többnyire elsősorban endovasculáris módszer választandó (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás30**

Az aneurysmazárás típusától (sebészi vagy endovasculáris) függetlenül a nyomkövetés során vascularis képalkotó kontroll vizsgálat végzése javasolt, jelentős residuális vagy recidív aneurysma telődés esetében ismételt aneurysma zárás javasolt (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás31**

Koponyaműtét esetén a későbbi képalkotó nyomkövetés (MRA) lehetővé tétele érdekében nem mágnesezhető fémből készült klippek alkalmazása javasolt (evidencia szint: II, ajánlási osztály: D).

#### **Ajánlás32**

Endovasculáris kezelés során a szülőérbe ültetett implantátumok (stent, áramlásmódosító stent) alkalmazása fokozott kockázattal jár, és csak olyan esetekben javasolt, melyek más, kevésbé kockázatos eszközökkel nem kezelhetők (evidencia szint: III, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás33**

Endovasculáris kezelés során az aneurysmába ültetett áramlásmódosító eszközök alkalmazása biztonságos, hatékonyságának igazolására további vizsgálatok szükségesek (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

Az újrávérzés kockázatának csökkentését célzó beavatkozások az aneurysma zárását megelőzően.

A vérnyomás kezelése ellentmondásos. Egyfelől a magas vérnyomás növelheti a ruptúra kockázatát másfelől azonban alacsony vérnyomás, különösen emelkedett koponyaúri nyomás mellett a perfúziós nyomás elégtelensége miatt iszkémiához vezethet. Mindemellett általános egyetértés van abban, hogy az aneurysma zárása előtt a hipertenziót kerülni kell. A vérnyomás kontrolálására mind  $Ca^{++}$  csatorna, mind  $\beta$  blokkoló szerek használhatók. Az ideális vérnyomás paramétereire nincs általánosan érvényes adat, de célként tűzhető ki a 160 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés érték [74, 75].

Azokban az esetekben ahol az aneurysma korai zárására nincs lehetőség, antifibrinolitikum adásával (pl. aminokapronsav) az újravérzés kockázatának csökkentése megkísérélhető, noha ennek hatásosságát egyértelmű bizonyíték nem támasztja alá [76].

Hazánkban ilyen centrumok a regionális idegsebészeti központok körül szerveződnek. A centrumba szállítást úgy kell megszervezni, hogy az aneurysma kezelésére a fenti ajánlásban megfogalmazott intervallumon belül (48-72 óra) sor kerülhessen a kezelés módjától (transcranialis vagy endovasculáris) függetlenül. A szállítás módját és időpontját mindig az első észlelő intézmény és a neurovasculáris centrum között lefolytatott konzílium alapján kell meghatározni. Ha magas H&H fokozat mellett koponya CT liquorfelszívódási zavarra utal, úgy azt mielőbb rendezni kell. Preventív kezelésre való alkalmatlanságot csak akkor szabad megállapítani, ha a rossz tudati állapot a hydrocephalus rendezése ellenére is tartósan fennáll (evidencia szint: IV, ajánlási osztály: D).

A SAV-t okozó aneurysma kezelése:

A kezelés elsődleges célja a ruptúra megelőzése, mely egyszersmind a SAV szövődményei (pl. vasospasmus) biztonságos kezelésének is feltétele.

A kezelés időzítése:

Az újravérzés dinamikájának ismeretében (lásd vérzésforrás azonosítása) az aneurysma preventív kezelését lehetőleg minél előbb kell elvégezni. Sebészi tapasztalatok szerint a vasospasmus szempontjából kritikus időszakban végzett nyitott sebészi aneurysma kezelés fokozza a vasospasmus kockázatát [77, 78]. A rupturát követő 48-72 órától kezdődően a transcranialis műtét rizikója, a neurológiai és cardiorespiratorikus állapot függvényében meghaladhatja a spontán reruptura veszélyét. Nagy esetszámot feldolgozó metaanalysis azt igazolta, hogy jó klinikai állapotban (WFNS 1-3) a korai (< 72 h) koponyaműtét mellett szignifikánsan magasabb a jó neurológiai állapotban túlélő betegek száma. A WFNS 4-5 stádiumú betegeknél hasonló trend ugyan mutatkozott, de statisztikai szignifikancia nélkül [79]. Így bár az újravérzés veszélyének csökkentése a mielőbbi preventív kezelés mellett szól, a vérzést követő 3-14 nap közötti időszakban végzett transcranialis műtét összességében nem javítja a jó életminőségű túlélés esélyét. Amennyiben nyitott koponyaműtét szükséges, úgy a vérzést követő 72 óra eltelte után a krónikus szakban (10-14. naptól) célszerű az aneurysma műtéti kezelése [80].

Hasonló bizonyíték endovasculáris kezelés esetére nincs. A már fennálló vasospasmus biztosan fokozza az endovasculáris kezelés kockázatát, endovasculáris kezelés azonban nem növeli a spasmus kialakulásának veszélyét. Ezért a fenti időablak az endovasculáris kezelésre nem vonatkozik. Már fennálló (pl. TCD-vel igazolt) vasospasmus esetén azonban az endovasculáris kezelés kockázata is magas, így csak abban az esetben javasolt, ha az aneurysma a vasospasmus ellenére endovasculáris úton biztonságosan megközelíthető.

A fentiektől eltérő kezelési stratégiát igényel a térfoglaló vérzéssel járó első ruptura vagy reruptura. Beékelődés veszélyével fenyegető térfoglaló vérzés esetén az aneurysma zárása mellett elsődleges a haematoma eltávolítása, ezért itt az időzítést a térfoglaló vérzés súlyossága határozza meg [81].

### **Az aneurysma zárás módszerei**

A vérzést okozó aneurysma zárása történhet:

- (1) transcranialis műtéttel, melynek során a zsák és a szülőér közötti kommunikációt biztosító nyakra fém klip kerül, ezzel kiiktatva az aneurysmát a keringésből,
- (2) endovasculáris technikával, melynek során az intrasaccularis keringés megszüntetésével, az aneurysmán belül trombózzist idézünk elő, akár
  - (a) az aneurysma üregének kitöltésével (mikrospirál technika), akár
  - (b) a véráram elterelésével a zsákon belül vagy a szülőérben elhelyezett eszközzel,
- (3) az aneurysmát hordozó ér zárásával („szülőér zárás”), mely akár endovasculáris, akár nyitott koponyaműtét útján elvégezhető.

A szülőér zárása megfelelő kollaterális keringés esetén biztonságos módszer, azonban lezajlott SAV-t követően kialakuló vasospasmus esetén a korábban megfelelő kollaterális vérellátás elégtelenné válhat. Ezért SAV-t

követően szülőér zárás csak akkor javasolt, ha az adott lokalizáció és/vagy morfológia miatt más módszer nem áll rendelkezésre. Hasonló megítélés alá esik SAV akut szakaszában az aneurysmát hordozó érszakasz áthidalása bypass műtéttel.

A kezelés indikációját, valamint annak módját mikrosebészetben jártas idegsebész, aneurysma kezelésben tapasztalt, neurointervenciós jártassági vizsgával rendelkező neurointervenciós szakember, valamint neuro-aneszteziológus közösen döntenek el.

A mikrosebészeti és az endovasculáris módszer megválasztásának elsődleges támpontja a Nemzetközi Subarachnoidális Aneurysma Vizsgálat (ISAT) [82], amely prospektív, többcentrumos randomizált vizsgálat keretében hasonlította össze a transcranialis és endovasculáris kezelés eredményeit olyan betegeken, akiknek aneurysmái mindkét eljárásra alkalmasak. Az endovasculáris úton kezelt betegek 9,9%-a, a nyitott koponyaműtéten átesettek 18,2%-a gyógyult önálló életvezetésre alkalmas állapotban (mRS: 0-2), míg az endovasculáris csoport 8,0%-a, a nyitott műtéttel kezelték közül pedig 9,9%-a szorult tartós ápolásra, (mRS:4-5) egy évvel a vérzés után. A halálozás (mRS 6) az endovasculáris csoportban 7,5%, a műtéti csoportban 8,3% volt [82]. Eszerint az egy éves kimenetelt (mortalitás, morbiditás) összehasonlítva, az endovasculáris kezelés eredménye statisztikailag szignifikánsan felülmúlta a transcranialis módszert, és ez az előny 7 év elteltével is igazolható maradt [82, 83]. Tíz éven túli nyomonkövetéssel a túlélők között az önálló életvezetésre képes betegek számában már nem volt szignifikáns a különbség, azonban annak a valószínűsége, hogy egy beteg 10 évvel a vérzése után életben és önálló életvezetésre alkalmas állapotban legyen továbbra is szignifikánsan magasabb volt az endovasculáris úton kezelt csoportban szemben a nyitott műtéttel kezeltelével. Mindez annak ellenére igaz, hogy endovasculáris kezelést követően a kezelt aneurysma ismételt vérzésének kockázata magasabb volt az endovasculáris (0.156%/év) mint a sebészi (0.049%/év) csoportban [84]. Az elmúlt években több részletben publikált Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) vizsgálat rövid távon megerősítette az endovasculáris kezelés jobb klinikai eredményét az önálló életvezetésre alkalmas túlélés tekintetében [85], három [86] és hat [87] évvel később azonban az elülső Willis körüli aneurysma vérzése miatt kezelt betegek között már nem volt szignifikáns különbség. A nem sacculáris (fusiformis, blister) morfológiájú, illetve érmalformációval együtt előforduló aneurysmák kizárásával vizsgált csoportban a nyomonkövetés idejétől függetlenül sem találtak szignifikáns különbséget [88]. Akárcsak az ISAT vizsgálatban, a kiújulás miatt végzett ismételt kezelések száma itt is magasabb volt endovasculáris kezelés után, ismételt vérzés azonban 6 év nyomonkövetés alatt nem fordult elő [87]. Ezen eredmények értékelésénél figyelembe kell venni, hogy - szemben az ISAT vizsgálattal - ebben a vizsgálatban a betegeket az aneurysma morfológiájától és lokalizációjától függetlenül randomizálták. Ennek következtében az endovasculáris csoportba sorolt betegek nem kevesebb, mint 36%-át végül nyitott koponyaműtéttel kezelték. Hat évvel a vérzés után az endovasculáris csoportba randomizált és valóban endovasculáris úton kezelt betegek 27%-a, míg a sebészi csoportba sorolt és sebészi úton kezelt betegek 34%-a szorult ápolásra (mRS >2), az endovasculáris csoportba randomizált, de végül koponyaműtéttel kezelt betegeknek pedig 49%-a szenvedett tartós károsodást (mRS >2). További fontos szempont, hogy ezt a vizsgálatot csak egy centrumban végezték (Barrow Neurological Institute), ahol a nyitott aneurysma sebészet világszerte legelismerettebb és legtapasztaltabb sebészi munkacsoportja dolgozik [87].

Összességében a fenti vizsgálatok eredményei megerősítik, hogy

- (a) nyitott koponyaműtétet követően ritkábban fordul elő rekanalizáció és újabb vérzés,
- (b) endovasculáris kezelést követően a fentiek ellenére 7 éven belül magasabb az önálló életvezetésre alkalmas betegek aránya, 10 éven túl pedig a tartós életvezetésre alkalmas túlélés esélye, valamint
- (c) a legmegfelelőbb eljárást egyénileg, mindkét (sebészi, endovasculáris) terület szakértőinek konszenzusa alapján célszerű megválasztani. A klinikai eredmények alapján endovasculáris kezelésre alkalmas aneurysma esetén elsősorban az endovasculáris módszer javasolt.

SAV mellett kiterjedt állományi vérzés (> 50 ml) esetén célszerűbb a haematoma kiürítésével együtt nyitott műtétet végezni [81], míg vasospasmus esetén, amennyiben lehetséges, inkább endovasculáris eljárás javasolt [89].

Az endovasculáris kezelést követő gyakoribb kiújulás és újravérzés elfordulásának csökkentésére az elmúlt két évtizedben újabb intervenciós módszerek jelentek meg a klinikai gyakorlatban. Ezek vagy az aneurysma bemenetével szemben a szülőérben elhelyezett stent segítségével fokozzák az aneurysma mikrospirál kitöltésének tömörségét (stent asszisztált embolizáció), vagy sűrű drótfonatból készült úgynevezett áramlásmódosító eszközzel korrigálják a kóros áramlási viszonyokat a szülő érben (áramlásmódosítás) vagy az aneurysmazsákban (áramlásmegszakítás). Ezek a módszerek bizonyítottan javítják a széles nyakú és nagyméretű aneurysmák endovasculáris kezelésének hosszútávú eredményeit. A stent asszisztált embolizáció és az

áramlásmódosítás alkalmazását SAV esetén azonban korlátozza, hogy ezek a módszerek a thromboemboliás szövődmények megelőzésére intenzív trombocytá aggregáció gátló (TAG) kezelést igényelnek. SAV akut szakaszában TAG alkalmazása fokozza az újrávérzés kockázatát, illetve az esetenként szükségessé váló kamrai liquordrainage kockázatát. Ezért noha nagy esetszámú randomizált vizsgálat e téren nem áll rendelkezésre, mind stent asszisztált embolizáció [90-93], mind a szülőérben végzett áramlásmódosítás [94-96] akut SAV esetén csak alapos megfontolás után, azokban az esetekben javasolt, amikor kevésbé kockázatos megoldás nem jön számításba. Ilyen eset az úgynevezett blister típusú aneurysmák vérzése, melyek kezelésében az áramlásmódosítás pozitív eredményeiről több kisebb esetszámról szóló közlemény is beszámolt [97-99]. Az aneurysmazsákon belül végzett áramlásmegszakítás nem igényel TAG-t, így SAV esetén is alkalmazható, eredményeiről azonban egyelőre csak korlátozott esetszámú közlemények állnak rendelkezésre [100].

#### **Ajánlás34**

**A SAV-t szenvedett betegeket a kis betegforgalmú kórházakból az évente legkevesebb 35 SAV betegnél többet ellátó olyan neurovasculáris centrumokba javasolt szállítani további kezelés céljából, ahol tapasztalt neurovasculáris idegsebész, neurointervenciós jártassággal rendelkező specialista és neuro-intenzív terápiás szolgálat állandóan elérhető** (lásd 2. számú ábra). A hazai ellátórendszerben ilyen centrumok a regionális idegsebészeti központok körül szerveződnek (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás35**

**Mind a sebészi, mind az endovasculáris beavatkozások szövődményeinek rendszeres monitorozása célszerű** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás36**

**Az aneurysmát kezelő szakemberekre vonatkozó képzési előírások betartásának biztosítása érdekében minősítési rendszer kialakítása és alkalmazása ajánlott a SAV ellátó intézményekben** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B).

Intézeti háttér, technikai feltételek

Számos vizsgálat igazolta, hogy nagyforgalmú centrumokban az aneurysma sikeres kezelésének nagyobb az esélye [101], és ezekben a centrumokban szignifikánsan alacsonyabb a SAV-hoz köthető mortalitás és morbiditás [102].

A jobb klinikai eredmények háttérében három körülményt azonosítottak, úgymint

- (a) endovasculáris módszerek alkalmazását,
- (b) nagyszámú beteg átvételét más, kisebb forgalmú kórházakból [103-105] és
- (c) neurointenzív szolgálat rendelkezésre állását [102].

Ennek megfelelően a neuro-vasculáris sebészet igényeinek megfelelően felszerelt idegsebészeti műtő mellett nélkülözhetetlen a folyamatosan elérhető CT, nagyfelbontású CTA, 3D rekonstrukcióra alkalmas, lehetőleg 2C íves DSA készülékkel felszerelt neurointervenciós műtő, valamint neuro-aneszteziológiai szolgálat és intenzív osztály. A SAV kezelését Invazív Neurovasculáris Centrumban kell végezni ahol a fenti tárgyi feltételek mellett kritikus a megfelelően képzett szakemberek biztosítása [106].

A SAV és aneurysma kezelését végző Invazív Neurovasculáris Centrum szerkezeti felépítését és követelményeit a 2. számú ábra tartalmazza. A neurointervenciós kezelés feltételeit a nemzetközi standardoknak megfelelően kell kialakítani [7], az aneurysma vagy vasospasmus endovasculáris kezelését neurointervenciós jártassági vizsgáival rendelkező szakember végezheti.

#### **Ajánlás37**

**Intraoperatív hypotensió alkalmazása az aneurysma sebészi kezelése esetén a lehető legkisebb mértékben és legrövidebb ideig javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás38**

**Craniotomia esetében az intraoperatív hypothermia rutinszerű alkalmazása nem javasolt, de esetenként megfontolandó** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás39**

**Craniotomia esetén Adenosin indukált átmeneti keringés leállítás megkönnyítheti nagyméretű aneurysmák sebészi kezelését, biztonságosságának igazolásához azonban további vizsgálatok szükségesek, ezért csak egyéni mérlegelés alapján választható eljárás** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).



#### **Ajánlás40**

**Javasolt a hyperglycaemia elkerülése a sebészi aneurysma ellátás során** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás41**

**Endovasculáris aneurysma kezelés során általános (endotracheális) anesztézia alkalmazása javasolt** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B).

Aneszteziológiai feladatok a sebészi és az endovasculáris kezelés során

Az aneurysma-ellátásig az intenzív terápia kiemelt feladata olyan hemodinamikai egyensúly kialakítása és fenntartása, mely a lehető legnagyobb mértékben csökkenti a ruptura kockázatát, anélkül, hogy fokozná az iszkémiás károsodás veszélyét. A műtét során korábban alkalmazott indukált hypotensió protektív hatását retrospektív tanulmányok nem igazolták [107], az artériás középnyomás > 50%-os csökkentése pedig fokozta a korai és késői neurológiai deficit kialakulásának kockázatát [108]. Intraoperatív mérsékelt hypothermia protektív hatását nagy anyagon végzett vizsgálatok nem támasztották alá [109-111]. Amennyiben koponyaműtét során átmenetileg (2 percnél hosszabb ideig) a szülőeret el kell zárni (temporer klipp), úgy a vérnyomás mérsékelt emelésére is szükség lehet, ennek protektív hatása azonban ugyancsak nem bizonyított [112]. Egyes óriás aneurysmák sebészi kezelésénél sikeresen alkalmaztak mély hypothermiát keringésleállítással és extrakorporális keringéssel [113, 114], ennek hatékonyságát azonban nagy esetszámú tanulmányok nem támasztják alá. Adenosinnal indukált átmeneti keringés leállítás megkönnyíti nagyméretű aneurysmák sebészi kezelését, biztonságosságának vizsgálatára további tanulmányok szükségesek [115-117]. Endovasculáris kezelés során az anaeszteziológiai stratégia érdemben nem különbözik a nyitott koponyaműtét során alkalmazott irányelvektől. Bár elvben endovasculáris kezelés éber sedálás mellett is elvégezhető, a beteg legkisebb elmozdulása is jelentős kockázattal jár, ezért általános narkózis javasolt. Külön figyelmet érdemel az esetleg előforduló intraoperatív aneurysma ruptura, mely masszív koponyaüri nyomásemelkedéssel, következményes vérnyomáskiugrással és bradycardiával járhat, és hyperventillációt, ozmotikus diurézist illetve barbiturát kómát tehet szükségessé. Szemben a nyitott koponyaműtéttel, endovasculáris kezelés során különböző antithrombotikus szerek alkalmazása gyakori. Esetleges aneurysma ruptura esetén ezek hatásának felfüggesztése válhat szükségessé.

#### **Ajánlás42**

**Orális Nimodipin alkalmazása minden SAV-as beteg esetén javasolt** (evidencia szint: I, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás43**

**Vasospasmus megelőzésére adott magnézium sulphate nem javítja a SAV betegek klinikai kimenetelét és ezért nem ajánlott** (evidencia szint: I, ajánlási osztály: C), **az alacsony magnéziumszint azonban növeli a vasospasmus kockázatát, ezért normál magnéziumszint fenntartása javasolt** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: B.)

#### **Ajánlás44**

**Vasospasmus megelőzésére adott statinok nem javítják a SAV betegek klinikai kimenetelét és ezért nem ajánlottak** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás45**

**Vasospasmus és késői iszkémiás neurológiai deficit megelőzésére az aneurysma zárása után a velejáró véralvadásgátló hatás figyelembevételével Cilostazol alkalmazása megfontolható** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás46**

**A késői agyi infarktus megelőzésében az euvolaemia fenntartása javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **Ajánlás47**

**Hypervolemia vagy endovasculáris angioplasztika profilaktikus alkalmazása igazolt vasospasmus kialakulás előtt nem ajánlott** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás48**

**Vasospasmus megelőzése céljából tartós lumbális liquor drainage alkalmazásának hatékonysága egyelőre nem bizonyított, egyéni mérlegelés alapján alkalmazható** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### Ajánlás49

**TCD vizsgálat alkalmas vasospasmus kialakulásának monitorizálására és annak utánkövetésére, ezért végzése amennyiben lehetséges, javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### Ajánlás50

**CT vagy MR perfúzió segítségével identifikálható a hypoperfundált agyterület** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### Ajánlás51

**A vasospasmus következtében kialakult fokális neurológiai tünetek esetén első lépésben a vérnyomás emelése javasolt, amennyiben ezt a beteg aktuális spontán vérnyomása vagy kardiális státusza nem kontraindikálja** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### Ajánlás52

**Előbbi hatástalansága esetén invazív endovascularis értágító kezelés végezhető (ballon/stent angioplasztika és/vagy vasodilatator szerek intraarteriális befecskendezése)** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### Perioperatív kezelés

Vasospasmus és késői agyi iszkémia megelőzése és kezelése:

A vasospasmus kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert, biztosan hatásos megelőzésére jelenleg nincs mód. A klinikai vasospasmus incidenciája 32%. Kezelés nélkül a betegeknek 20-30%-a szenved agyi infarktust vagy hal meg a vasospasmus miatt [118, 119].

Az agyalapi nagyereken angiográfiával igazolt kifejezett vasospasmus (VS) csak az esetek kb. 50%-ában jár klinikai tünetekkel, ugyanakkor fokális neurológiai tünet kialakulása enyhe mértékű vasospasmus mellett is előfordul [120]. A vasospasmus talaján kialakuló Késői Iszkémiás Neurológiai Deficit (KIND) pathomechanizmusa valószínűleg multifaktoriális, melyben a nagyerek spasmusa mellett a microcirkuláció állapota, a kollaterális hálózat fejlettsége mellett genetikus variációk is szerepet játszanak.

A vasospasmus diagnózisa:

Bár a már kialakult VS illetve az annak talaján kifejlődő KIND kezelésének sincs egyértelműen hatásos módszere, a VS korai felismerése javítja a tartós idegrendszer károsodás elkerülésének esélyeit. Diagnosztikájában részint a szöveti perfúziót, részint a Willis körüli nagyerek keresztmetszetét vizsgáló eljárások állnak rendelkezésre. A szöveti perfúziót illetve anyagcserét közvetlenül mérő módszerek, mint a szöveti pO<sub>2</sub> monitorozása [121], mikrodialysis [122], vagy a regionális áramlás mérése [123] a módszerek invazivitása és korlátozott diagnosztikus értéke miatt nem terjedtek el a gyakorlatban. Perfúziós CT (CTP) eredményesen használható a VS által okozott perfúziócsökkenés bizonyítására [124-126], a betegek monitorozására a velejáró kontrasztanyag és sugárterhelés miatt azonban nem alkalmas. A vasculáris vizsgálatok közül Trans Craniális Doppler (TCD) elsősorban az Artéria Cerebri Media (ACM) területén kialakult szűkület detektálására alkalmas az annak következtében létrejött áramlási sebesség növekedés detektálásával. Mivel ágy mellett alkalmazható és korlátlanul ismételtető ez a legelterjedtebb módszer a betegek monitorizálására mind VS kialakulása előtt, mind annak kifejlődését követően. Diagnosztikus pontosságát illetően egy közelmúltban készült, TCD és Digitális Subtrakciós Angiográfia (DSA) eredményét összehasonlító, 18 vizsgálatot feldolgozó áttekintő tanulmány TCD esetében 67%-os specificitást és 90%-os sensitivitást, szinkódolt duplex TCD-vel pedig 82%-os specificitást és 97%-os szenzitivitást talált, a két módszer pozitív és negatív prediktív értéke 94- és 98%-, illetve 53- és 70%-ra volt becsülhető. Így TCD nagy biztonsággal alkalmazható VS bizonyítására, de nem alkalmas annak kizárására [127]. CT Angiográfia (CTA) pontossága DSA-val összehasonlítva nem haladja meg TCD pontosságát [125, 128], klinikai gyanú esetén azonban, különösen ha TCD nem kivitelezhető a csontablak hiánya miatt, úgy alkalmazható és TCP-vel kombinálva segítheti a terápiás döntést.

A vasospasmus megelőzése:

A VS megelőzésében hagyományosan használt orális Ca<sup>++</sup> csatorna gátlók hatékonysága korlátozott, de bizonyítható [129, 130]. Az elmúlt években számos gyógyszeres kezelés lehetőségét vizsgálták. Intravénás magnézium sulphate rendszeres adása randomizált vizsgálatban nem javította a SAV betegek klinikai kimenetelét [131], ugyanakkor egy tanulmány összefüggést talált az alacsony magnéziumszint és a vasospasmus kialakulásának valószínűsége között [132].

Statinok alkalmazása egy közelmúltban készült áttekintő tanulmány szerint szignifikánsan csökkentette ugyan a VS előfordulását, ennek ellenére semmilyen hatással nem volt a SAV betegek klinikai kimenetelére [133]. A thrombocyta aggregáció gátló [134, 135] és az Endothelin-1 gátló [136, 137] preventív hatását azonban mind a VS mind a következményes KIND illetve rossz klinikai kimenetel gyakoriságát illetően randomizált vizsgálat is igazolta. Alvadásgátló hatása miatt thrombocyta aggregáció gátló csak az aneurysma zárást követően, véralvadásgátló hatásának figyelembevételével alkalmazható. Az elterjedten alkalmazott indukált hipertenzió és hypervolémia hatékonyságát a jelenleg rendelkezésre álló publikált tanulmányok alapján sem a VS megelőzésében, sem annak kezelésében nem lehet bizonyítani [134, 138], így megelőzés céljára csak az euvolémia fenntartása ajánlható [139]. Invazív megelőző módszerek közül tartós lumbális liquordrainage ugyan csökkenti a VS kockázatát ezt az előnyt azonban a vele járó fertőző kockázat felülírhatja [140]. Ez a módszer randomizált vizsgálat szerint csökkentette a KIND előfordulási gyakoriságát, de nem javította a 6 hónapos klinikai kimenetelt [141]. Preventív angioplasztika előnye nem igazolható [142].

A vasospasmus kezelése:

A kialakult vasospasmus kezelésének legelterjedtebb módszere első lépésben az indukált hipertenzió és hypervolémia. Annak ellenére, hogy ezek hatékonyságát számos klinikai tapasztalat támasztja alá, a rendelkezésre álló adatok alapján terápiás hatékonyságát statisztikailag igazolni nem lehet [134, 138]. A klinikailag tünetképző és képpalkotó vizsgálattal is alátámasztott vasospasmus esetén jelenleg leghatékonyabb eljárásnak annak endovasculáris kezelése látszik. Ez történhet  $Ca^{++}$  antagonistá superszelektív vagy tartós szelektív intraarteriális infúziójával [143] vagy a beszűkült érkeresztmetszet ballon angioplasztikájával [134, 144-146]. A pozitív adatok mellett azonban figyelembe kell venni, hogy randomizált vizsgálat nem áll rendelkezésre, továbbá a szövődmények kockázata nem jelentéktelen, ezért csak az előnyök és kockázatok gondos mérlegelésével javasolható, amennyiben a tünetek megjelenése után rövid időn belül kivitelezhető [147]. A közelmúltban ballon angioplasztika helyett felmerült stent angioplasztika végzése thrombectomiás stent segítségével, e módszer eredményeiről értékelhető tanulmányok azonban még nem állnak rendelkezésre [148].

Posthaemorrhagiás hydrocephalus kezelése:

SAV után akut hydrocephalus (HC) kialakulásának valószínűségéről igen változatos irodalmi adatok állnak rendelkezésre. Ezek szerint akut HC az esetek 15-87%, míg krónikus, shunt dependens HC 9-48%-ában fordul elő [149, 150]. Tünetképző HC kialakulása esetén óvatos liquorleboocsájtás kamradrain behelyezéssel bizonyítottan eredményes [151, 152]. A kamrai liquorleboocsájtás az intracraniális nyomás hirtelen csökkentésével elvben növelheti az aneurysma reruptúra kockázatát, ezt a veszélyt azonban 3 retrospektív tanulmány közül csak egy támasztotta alá [153-155]. A koponyaűri nyomás csökkentése ismételt lumbálpunkcióval vagy tartós lumbaldrainel is elérhető, amennyiben az nem fenyeget beékelődés veszélyével. Utóbbi esetben a fokozott fertőzésveszélyt is mérlegelni kell [156, 157].

Sem a krónikus HC kialakulásához vezető tényezőket, sem az annak megelőzésére alkalmas módszert nem sikerült eddig azonosítani. Több randomizált vizsgálat eredményét áttekintő feldolgozás szerint nem csökkentette a kockázatot a lamina terminális műtéti megnyitása [153]. Egy kis esetszámú, nem randomizált vizsgálatban ugyanakkor a shunt függő HC gyakoribb volt endovasculáris kezelés, mint a ciszternák öblítésével és a lamina terminális megnyitásával végzett aneurysma műtét után [158].

### Ajánlás53

**SAV indukált hydrocephalus következtében kialakult akut ICP fokozódás klinikai tünetei esetén mielőbbi liquor leboocsájtás szükséges, mely a beteg aktuális helyzetétől függően lehet kamrai vagy lumbális drain behelyezése. Kamrai drainage esetén antibiotikummal impregnált, zárt rendszer alkalmazása javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

### Ajánlás54

**A krónikusan fennálló, feszülő hydrocephalus esetében VP shunt beültetés válhat szükségessé** (evidencia szint: III, ajánlási osztály: A).

### Ajánlás55

**Koponyaműtét során a lamina terminális fenesztrációja nem csökkenti a shunt dependens hydrocephalus kialakulásának kockázatát és ezért e célból rutinszerű alkalmazása nem ajánlott** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás56**

**A közvetlen Posthaemorrhagiás periodusban, azon betegcsoportban ahol az epilepsziás roham kialakulásának nagyobb a valószínűsége (ACM aneurysma-vérzés, masszív SAV, agyállományi vérzés, reruptúra, agyi infarktus, rossz neurológiai állapot) antiepileptikum adása megfontolandó** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás57**

**Az antiepileptikumok tartós, rutinszerű profilaktikus adása nem javasolt** (evidencia szint: B, ajánlási osztály: III), kivéve azon eseteket, ahol krónikus epilepsia kialakulásának nagyobb a veszélye (pl. korábbi epilepsziás roham, állományi vérzés, nem jól kontrollált magas vérnyomás, agyi infarktus) (evidenciaszint: II, ajánlási osztály: B).

SAV indukált epilepsia kezelése:

A subarachnoidális vérzést szenvedett betegek kb. 20%-ánál fordul elő epileptiform rosszullet.

Retrospektív vizsgálatok alapján elsősorban azon betegeknél jelentkeznek, ahol

- 1.) a vérzés ACM aneurysmából történt,
- 2.) kiterjedt, masszív SAV igazolódott,
- 3.) a SAV állományi vérzéssel szövődött,
- 4.) reruptura után, valamint ha
- 5.) a beteg rossz neurológiai állapotban volt [159].

Az ISAT vizsgálat alapján az endovascularis módszerrel kezelt betegek között szignifikánsan ritkábban fordult elő periprocedurális epileptiform rosszullet [83]. A konvulzív roham megléte és a jó kimenetel közötti összefüggés tekintetében ellentmondásos közlemények ismertek, némely szerint nincs összefüggés [159], megint más vizsgálat szerint pedig a rossz kimenetel gyakoribb ezen betegcsoportban [160]. A non-konvulzív status epileptikus erős prediktora a rossz kimenetelnek [161]. Retrospektív vizsgálatok nem bizonyították az antiepileptikumok profilaktikus adásának hasznát [162].

#### **Ajánlás58**

**SAV-ban a hypotoniás folyadékpótlás nem ajánlott** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: C).

#### **Ajánlás59**

**A keringő volumen monitorozása és szükség esetén euvoaemia fenntartása céljából volumenpótlás kolloid és krisztalloidok adásával ajánlott** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás60**

**SAV akut fázisában a normothermia biztosítása érdekében agresszív lázcsillapítás indokolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás61**

**Hyperglycaemia megelőzése, kialakulás esetén pedig annak kezelése javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás62**

**Azon SAV betegek esetén, akiket agyi iszkémia kialakulása fenyeget (pl. vasospasmus), az anaemia korrekciója transzfúzióval mérlegelendő** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás63**

**Hipertóniás sóoldat és/vagy hydrocortizon adásával a hyponatraemia mielőbbi kezelése javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### **Ajánlás64**

**Heparin indukálta thrombocytopenia és MVT viszonylag gyakran előforduló szövődmények. Korai felismerés és adekvát kezelés ajánlott** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: A).

#### **SAV indukált, nem neurológiai szövődmények kezelése**

Ionháztartás

Mind **hypo- mind hypernatraemia** gyakran észlelt eltérés a subarachnoidális vérzés akut szakában [163]. A hyponatraemia incidenciája 10-30% közé tehető és gyakran egybeesik a vasospasmus kezdetével [164].

Gyakrabban kerül diagnózisra rossz állapotú betegeknél, artéria communicans anterior aneurysma ruptura valamint hydrocephalus esetén, és úgy tűnik, hogy független rizikófaktora a rossz kimenetelnek [165]. Egy retrospektív vizsgálat szerint 3%-os sóoldat adásával jól korrigálható az ioneltérés, kiküszöbölve annak minden negatív következményét [166, 167]. Randomizált kettős-vak vizsgálat igazolta hydrocortizon hatékonyságát a natriuresis csökkentésében és a hyponatraemia kezelésében [168].

#### Lázás állapot

Lázás állapot a subarachnoidális vérzés leggyakoribb nem neurológiai szövődménye. A centrális láz gyakrabban fordul elő masszív SAV-ban, valamint vasospasmusban. Független rizikófaktora a késői rossz kognitív funkciónak, sikeres kezelése pedig egyértelműen javítja a jó kimenetel esélyét [169].

#### Magas vércukorszint

Ismert, hogy iszkémiás agyi károsodásban a **magas vércukor szint** mellett magasabb a rossz kimenetel esély [170]. Hasonlóképpen SAV-ban igazolt a normál vércukor szint megőrzésének pozitív hatása a jó kimenetelre [171].

#### Anaemia

SAV-ban gyakori az **anaemia** [172], mely vasospasmus esetén a hipoperfundált agyállomány oxigenizációját tovább ronthatja, ezzel felgyorsítva a korai iszkémiás károsodás kialakulását [173]. Ugyanakkor néhány vizsgálat szerint a transzfúzióban részesült betegeknél rosszabb volt a kimenetele [174]. Az ideális hemoglobin-koncentráció szintje SAV-ban nem ismert.

#### Heparin indukált thrombocytopenia és mélyvénás trombózis

Heparin indukált thrombocytopenia (HIT) a SAV esetek közel 5%-ban fordul elő. Mivel gyakrabban észlelték endovasculáris úton kezelt betegek esetén, valószínű, hogy elsősorban nem a trombózis profilaxis céljából alkalmazott kis molekulású Heparinnal (LMWH), hanem főleg ismételt endovasculáris beavatkozások során használt Heparin antikoagulációval függ össze. Fennállása esetén gyakoribb a vasospasmus, KIND, trombózis, rossz neurológiai kimenetel és halál [175]. MVT leggyakrabban a rossz tudatú betegeket fenyegeti, de profilaktikus LMWH adása mellett specifikus szűrése nem javítja a klinikai eredményeket [176, 177].

#### Ajánlás65

**Az ellátó kórházból történő távozás után esetleges neurológiai maradványtünetek illetve kognitív funkciózavar esetén a funkciók javítása céljából komplex rehabilitációs kezelés megkezdése javasolt** (evidencia szint: II, ajánlási osztály: B).

#### Rehabilitáció

A rehabilitáció jelentőségét elsősorban a stroke egyéb megbetegedéseiben vizsgálták. Aneurysma ruptura eredetű subarachnoidális vérzésekben metaanalysisre alkalmas randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre [178]. Ugyanakkor számos tanulmány igazolta a korai intenzív rehabilitáció és a jó funkcionális felépülés közötti összefüggést a stroke különböző formáiban [179]. A rehabilitáció időzítése, minél korábban történő megkezdése szorosabb összefüggést mutatott a javulással, mint magának a rehabilitációs kezelésnek az időtartama [180, 181]. A rehabilitáció korai megkezdése mellett az intenzitása és a kezelésre fordított időtartam is szignifikáns összefüggést mutat a késői funkcionális kimenetellel [182].

**Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):** lásd 2. számú ábra.

## VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

#### 1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

SAV-t szenvedett beteget első szinten fogadó intézmény kompetenciái:

Ezen intézményekben folyamatosan elérhető sürgősségi, radiológiai, intenzív terápiás és neurológus szakorvosi készenlét szükséges.

SAV és aneurysma definitív ellátását végző Invazív Neurovaszkuláris Centrum kompetenciái: (lásd 1. számú ábra)

Ezen intézményekben folyamatosan elérhető sürgősségi, radiológiai, intenzív terápiás, neurológus, vasculáris idegsebészetben jártas idegsebész és neurointervenció jártassági vizsgával rendelkező neurointervenció szakorvosi készenlét szükséges.

#### 1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

SAV-t szenvedett beteget első szinten fogadó intézmény tárgyi feltételei:

Ezen intézményekben az alábbi tárgyi-szervezési feltételek folyamatos (24/7) biztosítása szükséges:

- Sürgősségi Osztály
- Neurológiai osztály
- Intenzív osztály
- 24 órán át elérhető CT laboratórium

SAV és aneurysma definitív ellátását végző Invazív Neurovaszkuláris Centrum tárgyi feltételei: (lásd 1. számú ábra)

Ezen intézményekben az alábbi tárgyi-szervezési feltételek folyamatos (24/7) biztosítása szükséges:

- Neuroradiológiai képalkotás feltételei:
- CT és CTA 24/7 elérhetőség
- MR
- DSA rotációs AG-val, 3D rekonstrukcióval, road-map technikával, lehetőleg 2 C-ívvel
- Neurológiai osztály stroke részleggel
- III. progresszivitási szintű Idegsebészet neurovasculáris műtéti tapasztalattal, folyamatos elérhetőséggel
- Neurointervenció részleg neurointervenció jártassági vizsgával rendelkező operátorokkal, folyamatos elérhetőséggel
- Neurointenzív osztály vagy részleg

#### 1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az ellátó intézményeknek rendelkeznie kell részletes betegtájékoztatóval, melynek tartalmaznia kell a betegség rövid ismertetését, a kezelés lehetőségeit, a kezelés kockázatait, az aneurysma ellátást követő kórlefolyás kockázatait, minden fontos, a betegséggel közvetlenül és közvetve kapcsolatos információt. A tájékoztatásnak ki kell terjednie a közvetlen hozzátartozóra is, a dokumentációban ezt is célszerű rögzíteni.

#### 1.4. Egyéb feltételek

Nincs

### 2. Alkalmazást segítő dokumentumok

#### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincsenek.

#### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

#### 2.3. Táblázatok

Nincsenek.

## 2.4. Algoritmusok

1. számú ábra Invazív Neurovasculáris Centrum szerkezeti felépítése és követelményei
2. számú ábra SAV ellátási algoritmus

## 2.5. Egyéb dokumentumok

- a. A SAV-t szenvedett betegek klinikai osztályozása (Hunt&Hess skála) (1. számú melléklet)
- b. A SAV-t szenvedett betegek klinikai osztályozása (WFNS skála) (2. számú melléklet)
- c. A SAV-t szenvedett betegek klinikai osztályozása (módosított WFNS skála) (3. számú melléklet)
- d. A SAV radio-morfológiai osztályozása (Fisher skála) (4. számú melléklet)
- e. A stroke kimenetelének értékeléséhez használt módosított Rankin skála (5. számú. melléklet)

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- a. A neurovasculáris centrumba felvett SAV betegek száma.
- b. Endovascularis és sebészi úton kezelt betegek aránya.
- c. Intézeti ápolás során bekövetkezett rerupturák száma.
- d. SAV miatt kezelt betegek fertőzőes szövődményeinek száma
- e. 48 h-belül és azon túl kezelt betegek aránya.
- f. Intézeti mortalitás.
- g. Otthonába, más intézetbe, rehabilitációs intézetbe, ápolási intézménybe, továbbhelyezett betegek aránya.

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv felülvizsgálata három év múlva tervezett. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Ekkor át kell tekinteni az eddig összegyűlt irodalmi adatokat, különös tekintettel az aneurysma rupture okozta subarachnoidealis vérzések diagnózisára és kezelésére vonatkozó bizonyítékokra. Az Idegsebészeti Tagozat vezetője kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket.

A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározza az egyes elvégzendő feladatokat majd annak megfelelően a fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

A felülvizsgálat során elemezni kell a betegforgalomban, diagnosztikus és terápiás gyakorlatban mutatkozó változásokat vagy azok hiányát. Az Irányelv fejlesztői részére biztosítani kell a releváns statisztikai adatokat.

Soron kívüli felülvizsgálat indokolt, amennyiben a bizonyítékokban és/vagy az ellátásban, jogszabályi háttérben releváns, jelentős mértékű változás következik be.

## IX. IRODALOM

1. Feigin, V.L., C.M. Lawes, D.A. Bennett, et al., Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(4): p. 355-69.
2. Connolly, E.S., Jr., A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma, et al., Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012. **43**(6): p. 1711-37.
3. Nieuwkamp, D.J., L.E. Setz, A. Algra, et al., Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(7): p. 635-42.
4. Connolly, E.S., Jr., A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma, et al., Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012. **43**(6): p. 1711-37.
5. Steiner, T., S. Juvela, A. Unterberg, et al., European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **35**(2): p. 93-112.

6. Thompson, B.G., R.D. Brown, Jr., S. Amin-Hanjani, et al., Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015. **46**(8): p. 2368-400.
7. Jansen, O., I. Szikora, F. Causin, et al., Standards of practice in interventional neuroradiology. *Neuroradiology*, 2017. **59**(6): p. 541-544.
8. Feigin, V.L., G.J. Rinkel, C.M. Lawes, et al., Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 2005. **36**(12): p. 2773-80.
9. de Rooij, N.K., F.H. Linn, J.A. van der Plas, et al., Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
10. King, J.T., Jr., Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am*, 1997. **7**(4): p. 659-68.
11. Ingall, T., K. Asplund, M. Mahonen, et al., A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 2000. **31**(5): p. 1054-61.
12. Jordan, L.C., S.C. Johnston, Y.W. Wu, et al., The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke*, 2009. **40**(2): p. 400-5.
13. Linn, F.H., G.J. Rinkel, A. Algra, et al., Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*, 1996. **27**(4): p. 625-9.
14. Rinkel, G.J., M. Djibuti, A. Algra, et al., Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 1998. **29**(1): p. 251-6.
15. Kozak, N., S. Szabo, A. Ajtay, et al., [Subarachnoid hemorrhage in Hungary: analysis based on the 2009 hospital reports]. *Ideggyogy Sz*, 2011. **64**(11-12): p. 394-8.
16. Kowalski, R.G., J. Claassen, K.T. Kreiter, et al., Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*, 2004. **291**(7): p. 866-9.
17. Bromberg, J.E., G.J. Rinkel, A. Algra, et al., Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ*, 1995. **311**(7000): p. 288-9.
18. Gaist, D., M. Vaeth, I. Tsiropoulos, et al., Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *BMJ*, 2000. **320**(7228): p. 141-5.
19. Rasing, I., D.J. Nieuwkamp, A. Algra, et al., Additional risk of hypertension and smoking for aneurysms in people with a family history of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012.
20. Teunissen, L.L., G.J. Rinkel, A. Algra, et al., Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 1996. **27**(3): p. 544-9.
21. Larsson, S.C., S. Mannisto, M.J. Virtanen, et al., Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr*, 2009. **63**(8): p. 1016-24.
22. Hirsch, K.G., M.T. Froehler, J. Huang, et al., Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care*, 2009. **10**(3): p. 339-43.
23. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med*, 1998. **339**(24): p. 1725-33.
24. Lall, R.R., C.S. Eddleman, B.R. Bendok, et al., Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*, 2009. **26**(5): p. E2.
25. Johnston, S.C., C.F. Dowd, R.T. Higashida, et al., Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*, 2008. **39**(1): p. 120-5.
26. Asari, S. and T. Ohmoto, Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg*, 1993. **95**(3): p. 205-14.
27. Zhang, B., S. Dhillon, I. Geary, et al., Polymorphisms in matrix metalloproteinase-1, -3, -9, and -12 genes in relation to subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2001. **32**(9): p. 2198-202.
28. Miller, C.A., S.A. Hill, and W.E. Hunt, "De novo" aneurysms. A clinical review. *Surg Neurol*, 1985. **24**(2): p. 173-80.
29. Ellamushi, H.E., J.P. Grieve, H.R. Jager, et al., Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 2001. **94**(5): p. 728-32.



30. Matsuda, M., K. Watanabe, A. Saito, et al., Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2007. **16**(1): p. 25-9.
31. de Falco, F.A., Sentinel headache. *Neurol Sci*, 2004. **25 Suppl 3**: p. S215-7.
32. Beck, J., A. Raabe, A. Szelenyi, et al., Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2006. **37**(11): p. 2733-7.
33. Hauerberg, J., B.B. Andersen, V. Eskesen, et al., Importance of the recognition of a warning leak as a sign of a ruptured intracranial aneurysm. *Acta Neurol Scand*, 1991. **83**(1): p. 61-4.
34. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 2007. **369**(9558): p. 306-18.
35. Fontanarosa, P.B., Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*, 1989. **18**(11): p. 1199-205.
36. Sheehan, J.P., R.S. Polin, J.M. Sheehan, et al., Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1999. **45**(5): p. 1120-7; discussion 1127-8.
37. Claassen, J., G.L. Bernardini, K. Kreiter, et al., Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, 2001. **32**(9): p. 2012-20.
38. Sames, T.A., A.B. Storrow, J.A. Finkelstein, et al., Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med*, 1996. **3**(1): p. 16-20.
39. Cortnum, S., P. Sorensen, and J. Jorgensen, Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2010. **66**(5): p. 900-2; discussion 903.
40. Morgenstern, L.B., H. Luna-Gonzales, J.C. Huber, Jr., et al., Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. *Ann Emerg Med*, 1998. **32**(3 Pt 1): p. 297-304.
41. Edlow, J.A., Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2005. **2**(2): p. 99-109.
42. Wood, M.J., G. Dimeski, and A.M. Nowitzke, CSF spectrophotometry in the diagnosis and exclusion of spontaneous subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*, 2005. **12**(2): p. 142-6.
43. Korogi, Y., M. Takahashi, K. Katada, et al., Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering--comparison with conventional angiographic and surgical findings. *Radiology*, 1999. **211**(2): p. 497-506.
44. Foroughi, M., D. Parikh, J. Wassell, et al., Influence of light and time on bilirubin degradation in CSF spectrophotometry for subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*, 2010. **24**(4): p. 401-4.
45. Eggers, C., W. Liu, G. Brinker, et al., Do negative CCT and CSF findings exclude a subarachnoid haemorrhage? A retrospective analysis of 220 patients with subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol*, 2011. **18**(2): p. 300-5.
46. Fiebich, J.B., P.D. Schellinger, K. Geletneky, et al., MRI in acute subarachnoid haemorrhage; findings with a standardised stroke protocol. *Neuroradiology*, 2004. **46**(1): p. 44-8.
47. Kidwell, C.S. and M. Wintermark, Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(3): p. 256-67.
48. Shimoda, M., K. Hoshikawa, H. Shiramizu, et al., Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010. **50**(7): p. 530-7.
49. Fisher, C.M., G.H. Roberson, and R.G. Ojemann, Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery*, 1977. **1**(3): p. 245-8.
50. Hope, J.K., J.L. Wilson, and F.J. Thomson, Three-dimensional CT angiography in the detection and characterization of intracranial berry aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996. **17**(3): p. 439-45.
51. Vieco, P.T., CT angiography of the intracranial circulation. *Neuroimaging Clin N Am*, 1998. **8**(3): p. 577-92.
52. Romijn, M., H.A. Gratama van Andel, M.A. van Walderveen, et al., Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(1): p. 134-9.
53. Agid, R., S.K. Lee, R.A. Willinsky, et al., Acute subarachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to "triage" patients' treatment. *Neuroradiology*, 2006. **48**(11): p. 787-94.

54. Sailer, A.M., J.P. Grutters, J.E. Wildberger, et al., Cost-effectiveness of CTA, MRA and DSA in patients with non-traumatic subarachnoid haemorrhage. *Insights Imaging*, 2013. **4**(4): p. 499-507.
55. Agid, R., T. Andersson, H. Almqvist, et al., Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010. **31**(4): p. 696-705.
56. Pechlivanis, I., A. Harders, J. Tüttenberg, et al., Computed tomographic angiography: diagnostic procedure of choice in the management of subarachnoid hemorrhage in the elderly patient? *Cerebrovasc Dis*, 2009. **28**(5): p. 481-9.
57. Zhao, B., F. Lin, J. Wu, et al., A Multicenter Analysis of Computed Tomography Angiography Alone Versus Digital Subtraction Angiography for the Surgical Treatment of Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 2016. **91**: p. 106-11.
58. van Rooij, W.J., J.P. Peluso, M. Sluzewski, et al., Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(5): p. 962-6.
59. Mamourian, A., M. O'Shea, and A.D. Maidment, Cumulative radiation dose in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010. **31**(10): p. E87-8; author reply E89.
60. Gelfand, A.A. and S.A. Josephson, Substantial radiation exposure for patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011. **20**(2): p. 131-3.
61. Ivanidze, J., R.A. Charalel, I. Shuryak, et al., Effects of Radiation Exposure on the Cost-Effectiveness of CT Angiography and Perfusion Imaging in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. **38**(3): p. 462-468.
62. Mukhtar, T.K., A.J. Molyneux, N. Hall, et al., The falling rates of hospital admission, case fatality, and population-based mortality for subarachnoid hemorrhage in England, 1999-2010. *J Neurosurg*, 2016. **125**(3): p. 698-704.
63. Chan, V., P. Lindsay, J. McQuiggan, et al., Declining Admission and Mortality Rates for Subarachnoid Hemorrhage in Canada Between 2004 and 2015. *Stroke*, 2018: p. STROKEAHA118022332.
64. Udy, A.A., C. Vladoic, E.R. Saxby, et al., Subarachnoid Hemorrhage Patients Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand: A Multicenter Cohort Analysis of In-Hospital Mortality Over 15 Years. *Crit Care Med*, 2017. **45**(2): p. e138-e145.
65. Al Khindi, T., R.L. Macdonald, and T.A. Schweizer, Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2010. **41**(8): p. e519-36.
66. Hunt, W.E. and R.M. Hess, Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1968. **28**(1): p. 14-20.
67. Teasdale, G.M., C.G. Drake, W. Hunt, et al., A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(11): p. 1457.
68. Wolters, U., T. Wolf, H. Stutzer, et al., ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*, 1996. **77**(2): p. 217-22.
69. Naidech, A.M., N. Janjua, K.T. Kreiter, et al., Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*, 2005. **62**(3): p. 410-6.
70. Richardson, A.E., J.A. Jane, and D. Yashon, Prognostic factors in the untreated course of posterior communicating aneurysms. *Arch Neurol*, 1966. **14**(2): p. 172-6.
71. Henderson, W.G., J.C. Torner, and D.W. Nibbelink, Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage --- report on a randomized treatment study. IV-B. Regulated bed rest --- statistical evaluation. *Stroke*, 1977. **8**(5): p. 579-89.
72. Winn, H.R., A.E. Richardson, and J.A. Jane, The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol*, 1977. **1**(4): p. 358-70.
73. Ohkuma, H., H. Tsurutani, and S. Suzuki, Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*, 2001. **32**(5): p. 1176-80.
74. Roitberg, B.Z., J. Hardman, K. Urbaniak, et al., Prospective randomized comparison of safety and efficacy of nicardipine and nitroprusside drip for control of hypertension in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 2008. **63**(1): p. 115-20; discussion 120-1.

75. Narotam, P.K., V. Puri, J.M. Roberts, et al., Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg*, 2008. **109**(6): p. 1065-74.
76. Starke, R.M., G.H. Kim, A. Fernandez, et al., Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2008. **39**(9): p. 2617-21.
77. Kassell, N.F. and J.C. Torner, The International Cooperative Study on Timing of Aneurysm Surgery--an update. *Stroke*, 1984. **15**(3): p. 566-70.
78. Kassell, N.F. and J.C. Torner, The International Cooperative study on timing of aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 1982. **63**(1-4): p. 119-23.
79. de Gans, K., D.J. Nieuwkamp, G.J. Rinkel, et al., Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*, 2002. **50**(2): p. 336-40; discussion 340-2.
80. Dorhout Mees, S.M., A.J. Molyneux, R.S. Kerr, et al., Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke*, 2012. **43**(8): p. 2126-9.
81. Rinne, J., J. Hernesniemi, M. Niskanen, et al., Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery*, 1996. **38**(1): p. 2-11.
82. Molyneux, A., R. Kerr, I. Stratton, et al., International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 2002. **360**(9342): p. 1267-74.
83. Molyneux, A.J., R.S. Kerr, L.M. Yu, et al., International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 2005. **366**(9488): p. 809-17.
84. Molyneux, A.J., J. Birks, A. Clarke, et al., The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*, 2015. **385**(9969): p. 691-7.
85. McDougall, C.G., R.F. Spetzler, J.M. Zabramski, et al., The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 2012. **116**(1): p. 135-44.
86. Spetzler, R.F., C.G. McDougall, F.C. Albuquerque, et al., The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*, 2013. **119**(1): p. 146-57.
87. Spetzler, R.F., C.G. McDougall, J.M. Zabramski, et al., The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*, 2015. **123**(3): p. 609-17.
88. Spetzler, R.F., J.M. Zabramski, C.G. McDougall, et al., Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 2018. **128**(1): p. 120-125.
89. Bracard, S., A. Lebedinsky, R. Anxionnat, et al., Endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV and V aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002. **23**(6): p. 953-7.
90. Ten Brinck, M.F.M., J. de Vries, R. Bartels, et al., NeuroForm Atlas Stent-Assisted Coiling: Preliminary Results. *Neurosurgery*, 2019. **84**(1): p. 179-189.
91. Ulfert, C., M. Pham, M. Sonnberger, et al., The Neuroform Atlas stent to assist coil embolization of intracranial aneurysms: a multicentre experience. *J Neurointerv Surg*, 2018. **10**(12): p. 1192-1196.
92. Samaniego, E.A., A.A. Mendez, T.N. Nguyen, et al., LVIS Jr Device for Y-Stent-Assisted Coil Embolization of Wide-Neck Intracranial Aneurysms: A Multicenter Experience. *Interv Neurol*, 2018. **7**(5): p. 271-283.
93. Liu, Y., J. Wang, L. Lin, et al., Clinical Study on Complications of Intracranial Ruptured Aneurysm Embolization by Stent-Assisted Coil. *Med Sci Monit*, 2018. **24**: p. 8115-8124.
94. Mahajan, A., B. Das, K.S. Narang, et al., Surpass Flow Diverter in the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms-A Single-Center Experience. *World Neurosurg*, 2018. **120**: p. e1061-e1070.
95. Lozupone, E., M. Piano, L. Valvassori, et al., Flow diverter devices in ruptured intracranial aneurysms: a single-center experience. *J Neurosurg*, 2018. **128**(4): p. 1037-1043.
96. Cagnazzo, F., D.T. di Carlo, M. Cappucci, et al., Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treated with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018. **39**(9): p. 1669-1675.

97. Yang, C., A. Vadasz, and I. Szikora, Treatment of ruptured blood blister aneurysms using primary flow-diverter stenting with considerations for adjunctive coiling: A single-centre experience and literature review. *Interv Neuroradiol*, 2017. **23**(5): p. 465-476.
98. Aydin, K., A. Arat, S. Sencer, et al., Treatment of ruptured blood blister-like aneurysms with flow diverter SILK stents. *J Neurointerv Surg*, 2015. **7**(3): p. 202-9.
99. Rouchaud, A., W. Brinjikji, H.J. Cloft, et al., Endovascular Treatment of Ruptured Blister-Like Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis with Focus on Deconstructive versus Reconstructive and Flow-Diverter Treatments. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. **36**(12): p. 2331-9.
100. Pierot, L., J. Moret, X. Barreau, et al., Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB in the cumulative population of three prospective, multicenter series. *J Neurointerv Surg*, 2018. **10**(6): p. 553-559.
101. Shea, A.M., S.D. Reed, L.H. Curtis, et al., Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*, 2007. **61**(6): p. 1131-7; discussion 1137-8.
102. Andaluz, N. and M. Zuccarello, Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg*, 2008. **108**(6): p. 1163-9.
103. Cross, D.T., 3rd, D.L. Tirschwell, M.A. Clark, et al., Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg*, 2003. **99**(5): p. 810-7.
104. Berman, M.F., R.A. Solomon, S.A. Mayer, et al., Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke*, 2003. **34**(9): p. 2200-7.
105. Johnston, S.C., Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke*, 2000. **31**(1): p. 111-7.
106. Alberts, M.J., R.E. Latchaw, W.R. Selman, et al., Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*, 2005. **36**(7): p. 1597-616.
107. Farrar, J.K., F.W. Gamache, Jr., G.G. Ferguson, et al., Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1981. **55**(6): p. 857-64.
108. Hoff, R.G., V.A.N.D. GW, S. Mettes, et al., Hypotension in anaesthetized patients during aneurysm clipping: not as bad as expected? *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. **52**(7): p. 1006-11.
109. Anderson, S.W., M.M. Todd, B.J. Hindman, et al., Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Ann Neurol*, 2006. **60**(5): p. 518-27.
110. Todd, M.M., B.J. Hindman, W.R. Clarke, et al., Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med*, 2005. **352**(2): p. 135-45.
111. Li, L.R., C. You, and B. Chaudhary, Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in people with intracranial aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **3**: p. CD008445.
112. Jabre, A. and L. Symon, Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol*, 1987. **27**(1): p. 47-63.
113. Spetzler, R.F., M.N. Hadley, D. Rigamonti, et al., Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. *J Neurosurg*, 1988. **68**(6): p. 868-79.
114. Mack, W.J., A.F. Ducruet, P.D. Angevine, et al., Deep hypothermic circulatory arrest for complex cerebral aneurysms: lessons learned. *Neurosurgery*, 2008. **62**(6 Suppl 3): p. 1311-23.
115. Intarakhao, P., P. Thiarawat, B. Rezai Jahromi, et al., Adenosine-induced cardiac arrest as an alternative to temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 2018. **129**(3): p. 684-690.
116. Wang, X., A. Feletti, R. Tanaka, et al., Adenosine-induced Flow Arrest to Facilitate Intracranial Complex Aneurysm Clip Ligation: Review of the Literature. *Asian J Neurosurg*, 2018. **13**(3): p. 539-545.
117. Bebawy, J.F., C. Zeeni, S. Sharma, et al., Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation does not worsen neurologic outcome. *Anesth Analg*, 2013. **117**(5): p. 1205-10.
118. Kassell, N.F., J.C. Torner, and H.P. Adams, Jr., Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*, 1984. **61**(2): p. 225-30.
119. Kassell, N.F., D.J. Boarini, H.P. Adams, Jr., et al., Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery*, 1981. **9**(2): p. 120-8.

120. Vergouwen, M.D., M. Vermeulen, J. van Gijn, et al., Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*, 2010. **41**(10): p. 2391-5.
121. Vath, A., E. Kunze, K. Roosen, et al., Therapeutic aspects of brain tissue pO<sub>2</sub> monitoring after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 2002. **81**: p. 307-9.
122. Unterberg, A.W., O.W. Sakowitz, A.S. Sarrafzadeh, et al., Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2001. **94**(5): p. 740-9.
123. Vajkoczy, P., H. Roth, P. Horn, et al., Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg*, 2000. **93**(2): p. 265-74.
124. Al-Jehani, H., J. Marcoux, K. Hadhiah, et al., CT Perfusion to Guide Placement of Invasive Cerebral Perfusion Monitor in Subarachnoid Hemorrhage Induced Vasospasm. *Case Rep Neurol Med*, 2018. **2018**: p. 5162629.
125. Stecco, A., F. Fabbiano, P. Amatuzo, et al., Computed tomography perfusion and computed tomography angiography in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci*, 2018. **62**(4): p. 397-405.
126. Vulcu, S., F. Wagner, A.F. Santos, et al., Repetitive Computed Tomography Perfusion for Detection of Cerebral Vasospasm-Related Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 2019. **121**: p. e739-e746.
127. Mastantuono, J.M., C. Combescure, N. Elia, et al., Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 2018. **46**(10): p. 1665-1672.
128. Kim, J.H., J.H. Yi, C.H. Chang, et al., Evaluation of the Accuracy in Maximum Intensity Projection Images of Cerebral Computed Tomographic Angiography for the Diagnosis of Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage, in Comparison to Digital Subtraction Angiography. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2018. **20**(1): p. 5-13.
129. Dorhout Mees, S.M., G.J. Rinkel, V.L. Feigin, et al., Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD000277.
130. Allen, G.S., H.S. Ahn, T.J. Preziosi, et al., Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 1983. **308**(11): p. 619-24.
131. Wong, G.K., W.S. Poon, M.T. Chan, et al., Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*, 2010. **41**(5): p. 921-6.
132. van den Bergh, W., A. Algra, J. van der Sprenkel, et al., Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2003. **52**: p. 276-282.
133. Shen, J., K.Y. Huang, Y. Zhu, et al., Effect of statin treatment on vasospasm-related morbidity and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 2017. **127**(2): p. 291-301.
134. Boulouis, G., M.A. Labeyrie, J. Raymond, et al., Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2017. **27**(8): p. 3333-3342.
135. Matsuda, N., M. Naraoka, H. Ohkuma, et al., Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis*, 2016. **42**(1-2): p. 97-105.
136. Song, J., Y.Q. Xue, Y.J. Wang, et al., An Update on the Efficacy and Safety Profile of Clazosentan in Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 2018.
137. Fujimura, M., J.Y. Joo, J.S. Kim, et al., Preventive Effect of Clazosentan against Cerebral Vasospasm after Clipping Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Japanese and Korean Patients. *Cerebrovasc Dis*, 2017. **44**(1-2): p. 59-67.
138. Loan, J.J.M., A.N. Wiggins, and P.M. Brennan, Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *Br J Neurosurg*, 2018. **32**(2): p. 157-164.

139. Dankbaar, J.W., A.J. Slooter, G.J. Rinkel, et al., Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*, 2010. **14**(1): p. R23.
140. Klimo, P., Jr., J.R. Kestle, J.D. MacDonald, et al., Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2004. **100**(2): p. 215-24.
141. Al-Tamimi, Y.Z., D. Bhargava, R.G. Feltbower, et al., Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial (LUMAS). *Stroke*, 2012. **43**(3): p. 677-82.
142. Zwienenberg-Lee, M., J. Hartman, N. Rudisill, et al., Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*, 2008. **39**(6): p. 1759-65.
143. Pala, A., M. Schneider, C. Brand, et al., The evolution of invasive cerebral vasospasm treatment in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral ischemia-continuous selective intracarotid nimodipine therapy in awake patients without sedation. *Neurosurg Rev*, 2018.
144. Imamura, H., N. Sakai, T. Satow, et al., Endovascular Treatment for Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Based on Data of JR-NET3. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018. **58**(12): p. 495-502.
145. Patel, A.S., C.J. Griessenauer, R. Gupta, et al., Safety and Efficacy of Noncompliant Balloon Angioplasty for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm: A Multicenter Study. *World Neurosurg*, 2017. **98**: p. 189-197.
146. Chaudhry, N.S., J.L. Orning, S.F. Shakur, et al., Safety and efficacy of balloon angioplasty of the anterior cerebral artery for vasospasm treatment after subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol*, 2017. **23**(4): p. 372-377.
147. Adami, D., J. Berkefeld, J. Platz, et al., Complication rate of intraarterial treatment of severe cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine and percutaneous transluminal balloon angioplasty: Worth the risk? *J Neuroradiol*, 2019. **46**(1): p. 15-24.
148. Bhogal, P., Y. Loh, P. Brouwer, et al., Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. *J Neurointerv Surg*, 2017. **9**(1): p. 52-59.
149. Rincon, F., E. Gordon, R.M. Starke, et al., Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg*, 2010. **113**(4): p. 774-80.
150. Kwon, J.H., S.K. Sung, Y.J. Song, et al., Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008. **43**(4): p. 177-81.
151. Rajshekhar, V. and R.E. Harbaugh, Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992. **115**(1-2): p. 8-14.
152. Ransom, E.R., J. Mocco, R.J. Komotar, et al., External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care*, 2007. **6**(3): p. 174-80.
153. McIver, J.I., J.A. Friedman, E.F. Wijdicks, et al., Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2002. **97**(5): p. 1042-4.
154. Hellingman, C.A., W.M. van den Bergh, I.S. Beijer, et al., Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007. **38**(1): p. 96-9.
155. Pare, L., R. Delfino, and R. Leblanc, The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg*, 1992. **76**(3): p. 422-7.
156. Ochiai, H. and Y. Yamakawa, Continuous lumbar drainage for the preoperative management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2001. **41**(12): p. 576-80; discussion 581.
157. Hoekema, D., R.H. Schmidt, and I. Ross, Lumbar drainage for subarachnoid hemorrhage: technical considerations and safety analysis. *Neurocrit Care*, 2007. **7**(1): p. 3-9.
158. Mura, J., D. Rojas-Zalazar, A. Ruiz, et al., Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that

- demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. *Minim Invasive Neurosurg*, 2007. **50**(6): p. 355-62.
159. Choi, K.S., H.J. Chun, H.J. Yi, et al., Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009. **46**(2): p. 93-8.
160. Butzkueven, H., A.H. Evans, A. Pitman, et al., Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2000. **55**(9): p. 1315-20.
161. Little, A.S., J.F. Kerrigan, C.G. McDougall, et al., Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2007. **106**(5): p. 805-11.
162. O'Laoire, S.A., Epilepsy following neurosurgical intervention. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990. **50**: p. 52-4.
163. Disney, L., B. Weir, M. Grace, et al., Trends in blood pressure, osmolality and electrolytes after subarachnoid hemorrhage from aneurysms. *Can J Neurol Sci*, 1989. **16**(3): p. 299-304.
164. Chandy, D., R. Sy, W.S. Aronow, et al., Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*, 2006. **54**(3): p. 273-5.
165. Qureshi, A.I., M.F. Suri, G.Y. Sung, et al., Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2002. **50**(4): p. 749-55; discussion 755-6.
166. Suarez, J.I., A.I. Qureshi, P.D. Parekh, et al., Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1999. **11**(3): p. 178-84.
167. Al-Rawi, P.G., M.Y. Tseng, H.K. Richards, et al., Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke*, 2010. **41**(1): p. 122-8.
168. Katayama, Y., J. Haraoka, H. Hirabayashi, et al., A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007. **38**(8): p. 2373-5.
169. Badjatia, N., L. Fernandez, J.M. Schmidt, et al., Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery*, 2010. **66**(4): p. 696-700; discussion 700-1.
170. Wass, C.T. and W.L. Lanier, Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc*, 1996. **71**(8): p. 801-12.
171. Schlenk, F., P. Vajkoczy, and A. Sarrafzadeh, Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care*, 2009. **11**(1): p. 56-63.
172. Giller, C.A., M.J. Wills, A.M. Giller, et al., Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*, 1998. **8**(3): p. 169-70.
173. Naidech, A.M., A. Shaibani, R.K. Garg, et al., Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2010. **13**(3): p. 313-20.
174. Kramer, A.H., M.J. Gurka, B. Nathan, et al., Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 2008. **36**(7): p. 2070-5.
175. Lassila, R., J.P. Antovic, E. Armstrong, et al., Practical viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*, 2011. **37**(3): p. 328-36.
176. Ray, W.Z., R.G. Strom, S.L. Blackburn, et al., Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2009. **110**(5): p. 1010-4.
177. Mack, W.J., A.F. Ducruet, Z.L. Hickman, et al., Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res*, 2008. **30**(9): p. 889-92.
178. Ma Z, Wang Q, Liu M: Early versus delayed mobilisation for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* (5);CD008346, 2013
179. Ottenbacher KJ, Jannell S: The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Arch Neurol* 50:37-44, 1993
180. Cifu DX, Stewart DG: Factors affecting functional outcome after stroke:a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil* 80(5 Suppl 1):535-539, 1999

181. Hayes SH, Carroll SR: Early intervention care in the acute stroke patient. Arch Phys Med Rehabil 67:319-321, 1986
182. Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JC, van Wegen EE, Kwakkel G: Effects of augmented exercise therapy on outcome of agit and gait-realted activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. Stroke 42:3311-3315, 2011

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium Idegsebészet Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok és Tanácsok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. Az irányelv fejlesztés a vizsgálati és terápiás eljárási rendek kidolgozásának, szerkesztésének, valamint az ezeket érintő szakmai egyeztetések lefolytatásának egységes szabályairól szóló 18/2013.(III.5.) EMMI rendeletben foglaltak alapján történt.

Az irányelv kialakítási folyamat során a fejlesztőtagegok önálló munkája a tagok közt elektronikus úton folyamatosan megosztásra és véleményezésre került, az irányelv hangsúlyos és problematikus kérdéseiben pedig személyes, csoportos konzultációk zajlottak.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalomkeresést a magyar orvosi bibliográfia a Pub Med adatbázisában fellelhető forrásmunkák, valamint az érvényes American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) irányelv, az Európai Stroke Társaság (ESO) SAV irányelve, a korábbi hazai SAV irányelv, továbbá intézményi ellátási irányelvek azonosítása és elemzése határozta meg. A fő alkalmazott keresőszavak az alábbiak voltak: subarachnoidális vérzés, aneurysma, aneurysma műtét, aneurysma endovasculáris kezelés, vasospasmus, neurointenzív terápia, neuroanestézia, ellátási irányelvek, ellátásszervezés, és ezek angol megfelelői voltak. A keresés során a 2000-2018 között megjelent releváns irodalmat tekintettük át, de egyes esetekben ennél korábbi tanulmányokat is felhasználtunk. Az irodalomkutatóást 2018. december 31-vel zártuk.

### 3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az első osztály a legmagasabb és csak jó minőségű randomizált tanulmányokat tartalmaz. Második osztályba közepes minőségű RKV-ék és jó minőségű cohort vagy case control tanulmányok foglaltatnak, a harmadik csoportban pedig a legalacsonyabb minőségű, alacsony kvalitású RKV-ék, közepes, vagy gyenge minőségű cohort tanulmányok vagy case control tanulmányok esetsorozatok és más noncomparative tervezésű tanulmányok tartoztak. A hazai ellátási irányelv összeállításánál további forrásokat is igénybe vettünk, melyek értelmezését konszenzus alapon végezte el a fejlesztő csoport. Ha egyes ajánlások között egy eljárásra vonatkozóan a besorolás szintjét illetően nézetkülönbség volt tapasztalható, az eljárás az alacsonyabb szintű rangsorolást kapta. (lásd Bizonyítékok szintje)

### 4. Ajánlások kialakításának módszere

Az irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

Jelen irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

Szint	Ajánlások
<b>A</b>	legalább egy I-es szintű evidencián, vagy több megegyező II-es szintű evidencián alapuló
<b>B</b>	egybehangzó, konzisztens II-es, III.-as vagy IV.-es szintű evidenciákon alapuló vélemény egy adott terápia hatékonyságáról (ajánlható)



<b>C</b>	egymásnak ellentmondó, inkonzisztens II.-es, III.-as, vagy IV.-es szintű evidenciákon alapuló ajánlás (figyelembe vehető)
<b>D</b>	csak IV.-es szintű evidencián, szakértői konszenzuson vagy klinikai tapasztalaton alapuló ajánlás

### **5. Véleményezés módszere**

A X. Fejlesztés módszere pontban részletezett munkafolyamat során a fejlesztő csoport tagjai részben a forrásmunkákban fellelhető irányelv besorolásról mondtak véleményt, és azok adaptálhatóságáról, másrészt a bizottság elé tárták az egyes tagok azokat a forrásmunkákat, melyeket maguk azonosítottak és ezeknek a besorolását a bizottság közösen végezte, illetve hagyta jóvá.

### **6. Független szakértői véleményezés módszere**

Az irányelv tervezetet szakmai kollégium-közi egyeztetés után véglegesítette a fejlesztőcsoport, melynek tagjai informális visszajelzéseket kértek közvetlen multidiszciplináris környezetükben is.

## **XI. MELLÉKLET**

### **1. Alkalmazást segítő dokumentumok**

#### **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nincsenek.

#### **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

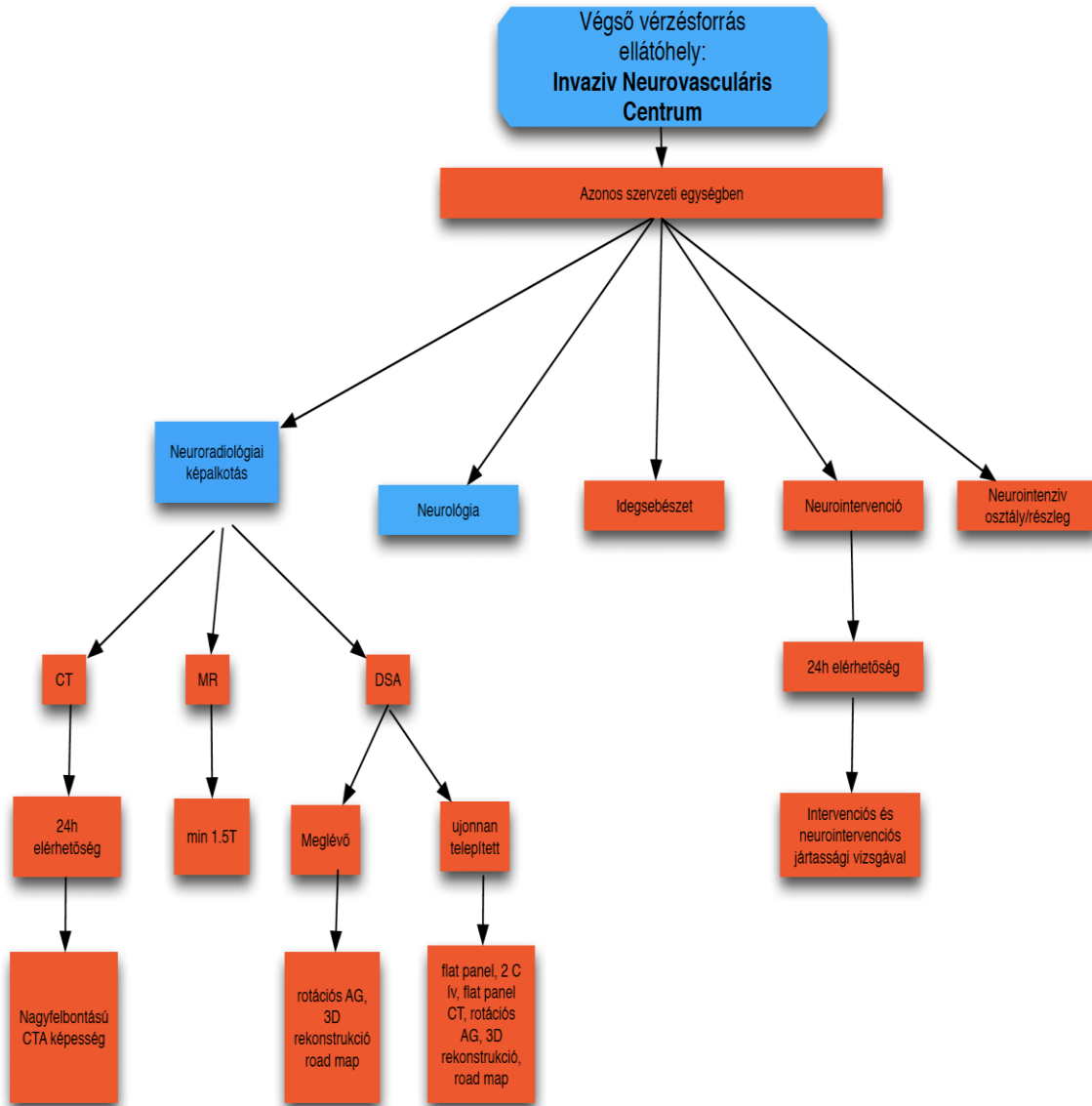
Nincsenek.

#### **1.3. Táblázatok**

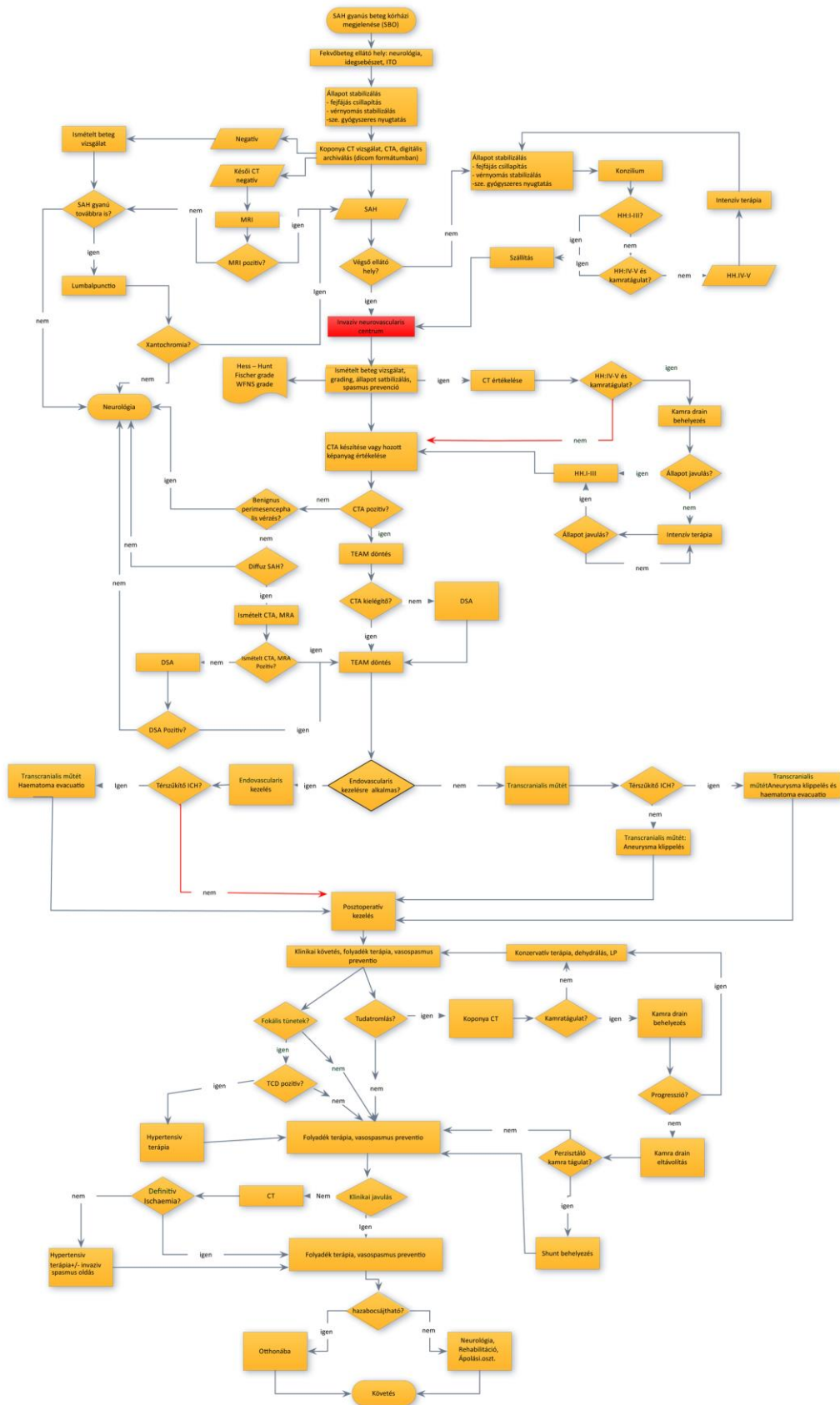
Nincsenek

#### 1.4. Algoritmusok

1. számú ábra: Invazív Neurovasculáris Centrum szerkezeti felépítése és követelményei



2. számú ábra: SAV kezelésének algoritmus



### 1.5. Egyéb dokumentumok

#### 1. számú melléklet: A SAV-t szenvedett betegek klinikai osztályozása (Hunt&Hess skála)

- I.: Tünetmentes, mérsékelt fejfájás, enyhe tarkókörtöttség
- II.: Közepes – súlyos fejfájás, tarkókörtöttség, agyidegtüneteken kívül nincs neurológiai deficit
- III.: Aluszékonyság, zavartság, enyhe neurológiai tünetek
- IV.: Hozzáférhetetlen tudat, közepes-súlyos hemisindróma
- V.: Kóma, decerebrációs tünetek

#### 2. számú melléklet: A SAV-t szenvedett betegek klinikai osztályozása (WFNS skála)

Grade	GCS	Motor deficit
I	15	-
II	14-13	-
III	14-13	+
IV	12-7	+/-
V	6-3	+/-

#### 3. számú melléklet: A SAV-t szenvedett betegek klinikai osztályozása (módosított WFNS skála)

Grade	GCS
I	15
II	14
III	13
IV	12-7
V	6-3

#### 4. számú melléklet A SAV radio-morfológiai osztályozása (Fisher skála)

- I.: Nincs SAV-re utaló hyperdensitás a liquorerekben
- II.: Diffúz SAV, < 1mm vastagság
- III.: Diffúz SAV, >1mm vastagság és/vagy lokális vérömleny valamelyik ciszternában,
- IV.: Diffúz SAV + intraventriculáris és/vagy parenchymás vérzés

#### 5. számú melléklet: A stroke kimenetelének értékeléséhez használt módosított Rankin skála

- 0.: Tünetmentes,
- I.: Nincs jelentős rokkantság, normális tevékenységére képes minimális tünetek ellenére
- II.: Enyhe rokkantság, segítség nélkül önálló, de nem minden korábbi tevékenységére képes
- III.: Közepes rokkantság. Életvitelében segítségre szorul, de önállóan járóképes
- IV.: Közepes - súlyos rokkantság. Személyes szükségleteit nem tudja önállóan kielégíteni, önállóan nem járóképes
- V.: Súlyos rokkantság. Állandó ápolást és felügyeletet igényel, ágyhoz kötött, inkontinens.
- VI.: Meghalt