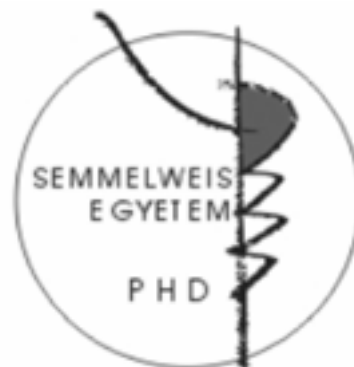


A stroke epidemiológiája és a stroke-ellátás szervezésének kérdései az epidemiológiai adatok tükrében Magyarországon

Doktori tézisek

Dr. Óváry Csaba

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Zoltán, egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Fekete István, egyetemi tanár az MTA doktora
Dr. Debreczeni Róbert, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Komoly Sámuel, egyetemi tanár, az MTA doktora, Dr. Purebl György, egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2014

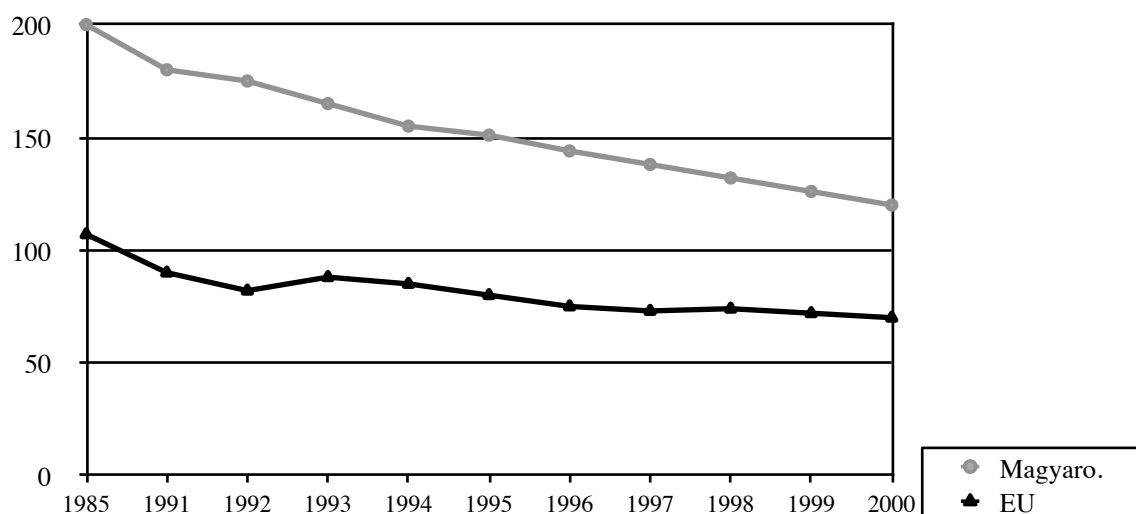
1. Bevezetés

A felnőttkori neurológiai betegségek közül a cerebrovasculáris megbetegedések mind gyakoriságukat, mind jelentőségüket illetően vezető helyet foglalnak el. A WHO definíciója szerint stroke minden olyan hirtelen kezdett kialakult fokális, vagy globális neurológiai tünetegyüttes, amely több, mint 24 órán át fennáll, vagy 24 órán belül halált okoz, és amelynek nincs bizonyíthatóan más ok, mint az agyi keringésben beállt változás. Hazánkban jelenleg évente 35-36 000 kórházi felvételre kerül sor akut stroke miatt, éves szinten stroke következményeként kb. 16 000 halálesetet regisztrálnak.

Az elmúlt három évtizedben számos populációs alapú epidemiológiai vizsgálat készült a világ különböző országaiban és eltérő etnikai csoportjaiban, melyek számottevő különbségeket igazoltak a stroke incidenciája, mortalitása és eset-halálozási hányados vonatkozásában egyaránt.

Az 1. ábra az ezredfordulót megelőzően a stroke halálozás változását mutatja hazánkban és az Európai Unió országaiban 100 000 lakosra számítva. A 80-as évek közepétől tapasztalható kedvező tendencia ellenére vizsgálatunk idején a cerebrovaszkuláris halálozás nálunk még mindig legalább kétszer annyi volt, mint Európa fejlett országaiban.

1. ábra. Standardizált stroke halálozás 100 000 lakosra számítva Magyarországon és az EU-ban 1985-2000 között. (WHO adatbázis)



További tisztázatlan kérdés volt vizsgálatunk idejében a stroke részlegek és stroke szerepe az ellátásban. A specializált, szervezett akut stroke ellátás betegség kimenetelre gyakorolt kedvező hatása számos korábbi vizsgálatban megerősítést nyert, a szervezett stroke ellátás, akár különálló és önálló személyzettel működő stroke-részlegek, akár egyéb osztályokon működő stroke munkacsoportok tevékenységét jelent-heti. Bár mindkét ellátási forma bizonyítottan hatékony, növekvő számú vizsgálat a stroke-részlegek eredményesebb működését támasztja alá. Ugyanakkor, gyakran találtak olyan beteg-csoportokat, melyek a kimenetel vizsgálatokor nem igazolták szervezett ellátás előnyeit, és nem mutatkozott különbség, a halálozás vagy a kedvező kimenetel összevetésekor.

2. Célkitűzések

Doktori értekezésem célja hármas. Egyrészt saját országos epidemiológiai vizsgálatunk eredményeire alapozva átfogó és pontos képet szeretnék adni a vizsgálat időtartama alatt mérhető magyarországi stroke epidemiológiai alapadatokról, a stroke incidencia becslése, valamint az akut stroke események 1 hónapos eset-halálozási hányadosa révén.

Disszertációm elemző epidemiológiai részében, melyet egy japán-magyar tudományos együttműködés eredményei is kiegészítenek, részletesen bemutatom a vizsgálataink során mért és számított adatainkból származó következtetéseimet, a stroke halálozás, stroke incidencia, a stroke kimenetelének prediktorai közti populációs és etnikai különbségről és ezek magyarázatáról.

Az adatok alapján végül elemzem a hazai stroke központok munkájának a stroke kimenetelére gyakorolt hatását.

3. Módszerek

3.1. A Magyar Stroke Adatbázis

Értekezésem nyersanyagát egy korábbi európai együttműködés, a *European Stroke Database* (ESDB) Project kérdőíve alapján kialakított, standardizált magyar stroke kérdőív, illetve az ezen kérdőív definiálta Magyar Stroke Adatbank szolgáltatta. Országos együttműködés keretében 11 regionális stroke központ, (Győr, Sopron, Szombathely, Nagykanizsa, Székesfehérvár, Vác, Miskolc, Balassagyarmat, Salgótarján,

Kecskemét, Gyula) valamint az Agyérbetegségek Országos Központja saját ellátási területéről érkező minden akut stroke-on vagy TIA-n átesett beteg adatait 18 hónapon keresztül, 1997-1999 között rögzítettük az adatbázisban.

3.2. A betegkiválasztás kérdései

Külön regisztráltuk a stroke részlegekre és a stroke részleggel is rendelkező kórházak egyéb osztályaira felvett stroke betegeket, akiket a stroke részlegek dolgozói stroke munkacsoportként, konzultatív módon láttak el. A stroke definíciójaként a WHO útmutatását vettük alapul. Minden beteg esetén rögzítettük, hogy első vagy ismételt stroke eseményről van szó.

A központok havonta elküldött stroke adatait összevetettük a GYÓGYINFOK adatbázisával, (BNO IX. szerinti osztályozásban 430-434 és 436) majd hiánypótlásra kértük azon centrumokat, ahol a kórházba felvett és az adatbázisban szereplő betegek száma között eltérés mutatkozott. A betegszámok ellenőrzése, valamint a vizsgálat egésze során a személyiségi jogok védelmének aktuális előírásai szerint jártunk el, a betegeket csak az őket ellátó intézetek azonosíthatták az adatbázis adatai alapján.

3.3. Vizsgált adatok

Az adatbázisban gyűjtött adatok a demográfiai adatok mellett tartalmazták a stroke vagy TIA klinikai jellemzőit, a korábbi vaszkuláris rizikófaktorokat, a stroke pathomechanizmus szerinti besorolását és a 28. napos kimenetelt. Rizikófaktoroként hipertónia, pitvarfibrilláció, diabétesz mellitusz, iszkémiás szívbetegség, jelenlegi dohányzás és rendszeres alkoholfogyasztás szerepelt.

A stroke altípusait, pathomechanizmus szerint, cerebrális infarktusként (CBI), primer intracerebrális hematómaként (PIH), valamint subarachnoidális vérzésként (SAV) határoztuk meg. Agyi képalkotó vizsgálat, illetve pathológiai lelet hiányában az adott stroke eseményt nem osztályozhatónak (NO) tekintettük.

A stroke kimenetelét a 28-napos halálozással, valamint a 28. napon még kórházban tartózkodó betegek arányával mértük.

A kérdőív kitöltését a résztvevő központok neurológusai végezték.

3.4. Stroke incidencia Magyarországon

Nyers és életkorhoz standardizált stroke-incidencia számításánál csak az első stroke eseményeket vettük alapul. Az 1991-es népszámlálás adatai alapján a vizsgált magyarországi központok 1.527.752 lakos stroke ellátását teljesen lefedték. A nem klasszifikált stroke altípusok magas arányára tekintettel (17.7%), a pontosabb pathomechanizmus szerinti incidencia számítás érdekében, kiválasztottuk azt a 3 centrumot, ahol a klasszifikált esetek száma elérte a 95%-ot és újból incidencia értékeket számoltunk ezen centrumok ellátási területét alapulvéve.

3.5. Stroke incidencia számítása Japánban

Akita Prefekturátus lakossága 1.227.049 fő volt az 1995-ös népszámlálás adatai szerint. A vizsgálat vezető orvosa havonta összevetette az adatbázis adatait a 37 kórház betegfelvételi adatbázisával, az esetleges hiányzó adatok feltárása és pótlása érdekében.

3.6. A stroke részlegek és stroke munkacsoportok összehasonlítása Magyarországon

Stroke részlegként definiáltuk azon akut felvételes aktív részlegeket vagy osztályokat, melyek elkülönített stroke ágyakkal és speciálisan képzett személyzettel és stroke neurológusokkal is rendelkeztek. A terápiás irányelveket az AHA akut stroke betegek ellátására vonatkozó 1996-os útmutatása határozta meg. Ezen betegek rendszeresen salicylátot kaptak, amennyiben iszkémiás stroke-ot szenvedtek, ezen túlmenően az akut kezelés 1) korai mobilizációra, 2) mélyvénás trombózis profilaxisra és 3) az esetleges láz és hiperglikémia szoros kontrolljára irányult. Potenciális kardiogén eredet esetén a betegek antikoagulálásban részesültek. A betegek túlnyomó részénél intenzív, szemi-intenzív monitorizálást végeztek, legalább az első 24h során.

Azon betegeket, akiket a stroke részlegek korlátozott kapacitása miatt más osztályok vettek fel, az adott kórház stroke részlegén dolgozó ugyanazon multidiszciplináris csapat tagjai vizsgálták, de konzultációs keretek között. Csakúgy mint a stroke részlegeken, a CT/MRI vizsgálatot a betegek körében rutinszerűen elvégezték. Stroke szakemberek legalább 4 alkalommal vizsgálták meg minden más osztályon fekvő stroke beteget: felvételkor, 24h elteltével, 1 hét után és a 28. napon. A betegek más osztályokra vagy más kórházba való áthelyezése a követő vizsgálatok

időpontját és tartalmát nem befolyásolta, szükség esetén lehetőség volt telefonos utánkövetésre is.

3.7. Statisztikai elemzés

3.7.1. Stroke incidencia

Az incidencia kiszámításánál Magyarországon az 1991-es, Japánban az 1995-ös népszámlálás adatait vettük alapul. Az eredményeket az európai populációhoz standardizáltuk.

A kor-specifikus és életkorhoz standardizált konfidencia intervallumokat (CI) a *Poisson-eloszlás* alapján számítottuk ki.

3.7.2. Demográfiai adatok, rizikófaktorok és stroke altípusok összehasonlítása, valamint a kimenetel prediktorai

A demográfiai adatokat, mint az életkor, nem, etnikai hovatartozás, ANOVA-val hasonlítottuk össze, post hoc többszörös páros összehasonlításként *Tukey-tesztet* használva. A rizikófaktor profilt és a stroke altípusait *Pearson Chi négyzet* teszttel elemeztük, melyek szignifikancia szintjét a rizikófaktorok esetében *Bonferroni-szerint* korrigáltuk, a többszörös számítás félrevezető eredményét kiküszöbölendő. A kimenetel prediktorait többszörös logisztikus regressziós modellel vizsgáltuk, ahol az 1) életkor, 2) nem, 3) korábbi stroke, 4) pitvarfibrilláció, 5) hipertónia, 6) diabétesz mellitusz, 7) ISzB, 8) dohányzás, 9) rendszeres alkohol fogyasztás, 10) tudatzavar a felvételtkor és 11) a stroke altípusa szerepelt ko-variánsként.

3.7.3. A stroke részlegek és stroke mukacsoportok összehasonlítása

A szervezett, speciális stroke részlegeken nyújtott stroke ellátás kimenetelre gyakorolt hatásának elemzésére ugyancsak többszörös logisztikus regressziós modellel használtunk, ahol 1) a nem, 2) korcsoport, 3) felvételtkor tapasztalt tudatzavar, 4) a stroke altípusa, valamint 5) a felvételes osztály voltak a ko-variánsok. Az esély hányadost (OR) és a 95%-os CI-ot minden változóra kiszámítottuk.

3.7.4. Statisztikai szoftver

Statisztikai elemzést a *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS) 10.0 és 11.0 szoftverével végeztük.

4. Eredmények

4.1. A hazai adatbázis feldolgozása során nyert demográfiai adatok

A hazai populációban a nemek összehasonlításakor 4-5 éves eltérés mutatkozott: a stroke-ot elszenvedő férfiak átlagéletkora 4-5 évvel alacsonyabb, mint a nőké. Mindemellet, mind a nők, mind a férfiak átlagéletkora a vizsgálat időpontjában nyugdíj korhatár feletti volt (1. táblázat).

1. táblázat. A vizsgált betegek életkora Magyarországon

	férfiak	nők
Átlag	65	69
Medián	66	71
Módusz	72	76
SD	12	12,33

4.2. A kórházba kerülés körülményei

Hazánkban, a vizsgálatba bevont kórházakban, a vizsgálat ideje alatt felvett betegek legnagyobb arányban stroke részlegekre kerültek. Emellett még jelentős számban kezelték betegeket belgyógyászati vagy neurológiai osztályok (2. táblázat).

Az esetek összehasonlíthatósága szempontjából fontos kiemelni, hogy a case-mix index a különböző felvételes osztályokon közel azonos volt.

2. táblázat. A stroke-betegek megoszlása felvételes osztályok szerint

Felvételes osztály	N
Stroke részleg	6340
Belgyógyászat	1164
Neurológia	1072
ITO	88
Sürgősségi részleg	50

Felvételes osztály	N
Stroke részleg	6340
Idegsebészet	9
Rehabilitáció	2
Magánkórház	1

4.3. Korai halálozási adatok

Az egész ország adatait tartalmazó országos adatbázisban (GYÓGYINFOK) a stroke-ot követő halálozás jelentősen nagyobb volt, mint saját adatbázisunkban

3. táblázat. Stroke események száma Magyarországon 1998-ban (a GYÓGYINFOK adatbázisa alapján)

	N	korai halálozás (%)
Stroke központok	7 668	16,9
Egyéb osztályok	27 834	18,56
Összesen	35 502	18,22

A stroke részlegeken ellátott betegek szignifikánsan alacsonyabb eset-halálozási hányadosa az országos adatok összevetése során is szembeszökő volt ($P < 0,001$), megerősítve a stroke-részlegeken történő akut ellátás kulcsfontosságát (3. táblázat).

4.4. A japán-magyar összehasonlító elemzés eredményei

A vizsgálat 18 hónapja során, a japán-magyar együttműködés egyesített adatbázisában 12.397 stroke esetet, ezen belül 9.658 első stroke eseményt regisztráltunk. A stroke-betegek átlagéletkora Magyarországon szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét nem vizsgálata során: 64 és 67 év férfiaknál ($p < 0,001$); 69 és 72 év nőknél ($p < 0,001$).

Az 4. táblázat a vizsgált populáció életkor, nemek és stroke altípusok szerinti megoszlását részletezi: szignifikáns különbség mutatkozott az átlagéletkor mellett a férfiak-nők arányában, valamint a stroke altípusok szerinti eloszlásában egyaránt.

4. táblázat. A vizsgált populációk stroke altípusok, életkor és nemek szerinti megoszlása

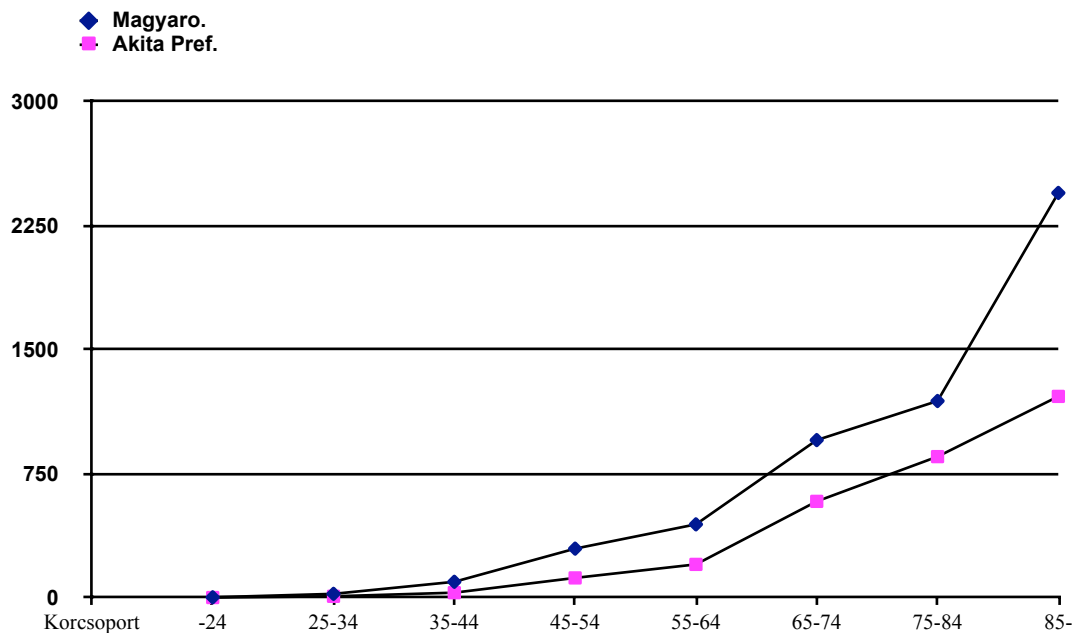
	Akita (N=2991)	Magyarország (N=6667)	<i>p</i>
Életkor (átlag, ± SD)	69.52 ± 12.10	66.44 ± 12.60	<0.001
Nem (férfi), (%)	1609 (53.8)	3336 (50.0)	0.001
Stroke altípus, N (%)			
PIH	792 (26.5)	519 (7.8)	<0.001
CBI	1843 (61.6)	4875 (73.1)	<0.001
SAV	356 (11.9)	94 (1.4)	<0.001
NO	0 (0)	1179 (17.7)	

4.4.1. Stroke incidencia

Az életkor és földrajzi régió szerinti nyers incidencia adatok eloszlását a 2. ábra mutatja be. A stroke incidenciája az életkor előrehaladtával mindkét populációban emelkedett, különösen 70 év felett, és a férfiak nagyobb kockázattal szenvedtek el stroke-ot.

A nyers incidencia vizsgálatokor a magyar adatok kivétel nélkül minden korcsoportban magasabbak voltak a Japánban mért értékeknél.

2. ábra. Stroke incidencia 100 000 lakosra számítva földrajzi régiók és korcsoportok szerint



A stroke altípusa szerinti nyers és standardizált incidencia adatokat, geográfiai régió szerinti bontásban a 5. táblázat mutatja be. Japánban szignifikánsan gyakoribb incidenciát mértünk PIH és SAV vonatkozásában, míg a CBI gyakorisága hazánkban lényegesen nagyobb volt. Ezen eltéréseket a három, 95%-os stroke klasszifikációt elérő magyarországi centrum külön vizsgálata is alátámasztotta.

5. táblázat. Nyers és életkorhoz standardizált stroke incidencia stroke altípusok szerint

	Akita	Magyarország	kiválasztott központok Mo-on*
PIH			
nyers incidencia	43.4	23.6	27.7
95% CI	39.7 - 47.1	21.1 - 26.0	20.0 - 35.6
életkorhoz standardizált	34.0	19.5	23.4
95% CI	30.7 - 37.2	17.3 - 21.7	16.1 - 30.4
CBI			
nyers incidencia	101.2	216.0	250.4
95% CI	93.4 - 104.6	208.7 - 213.3	226.6 - 274.3
életkorhoz standardizált	75.2	171.1	200.3
95% CI	70.3 - 80.0	164.5 - 177.7	178.9 - 221.6
SAV			
nyers incidencia	19.4	4.4	4.75
95% CI	16.9 - 21.9	3.4 - 5.4	1.5 - 8.0
életkorhoz standardizált	15.3	3.8	4.3
95% CI	13.1 - 17.5	2.8 - 4.7	1.1 - 7.4
Nem osztályozott			
nyers incidencia	-	53.1	14.2
95% CI	-	49.4 - 56.8	8.5 - 19.9
életkorhoz standardizált	-	45.4	11.9
95% CI	-	42.0 - 48.8	6.7 - 17.11

* kiválasztott magyar centrumok: azon három magyar centrum, amelyekben a klasszifikált esetek száma elérte a 95%-ot.

4.4.2. Eset-halálzási hányados

Az 6. táblázat a régió és stroke altípusok szerinti eset-halálzási hányadosokat ismerteti, szignifikánsan alacsonyabb eredményekkel Japánban. Ugyanakkor, azon betegek körében Magyarországon, amelyeket akkreditált stroke részlegek vettek fel, az eset-halálzási hányados CBI, SAV és az összes stroke esemény tekintetében nem tért el szignifikánsan a japán adatoktól!

6. táblázat. Az egyes stroke altípusok eset-halálzási hányadosa régióként.

	Akita	Magyarország (stroke részlegek)	<i>P</i>
PIH	15.6	33.9 (32.4)	<0.001 (<0.001)
CBI	7.4	9.2 (8.4)	0.008 (0.057)
SAV	28.9	39.8 (33.3)	0.031 (0.421)
Összesen	11.8	13.3 (12.6)	0.023 (0.238)

4.4.3. A kimenetel prediktorai

Az előrehaladott életkor, felvételtkor tapasztalt tudatzavar, SAV esetén, valamint a férfiak körében, mindkét populációban magasabb eset-halálzási rátát mértünk. Ugyanakkor, pitvarfibrilláció, hipertónia, diabétesz mellitusz és PIH csak a magyarok körében rontotta a túlélés esélyét. Ezen utóbbi prediktorok hatását nem befolyásolta, hogy a betegeket stroke részlegeken, vagy más akut felvételes osztályokon kezelték. Ezzel szemben a CBI mindkét populációban egyöntetűen alacsonyabb eset-halálzási hányadost eredményezett.

4.5. Stroke részlegek és stroke munkacsoportok összehasonlítása

Összesen 8743 stroke eseményt regisztráltunk a vizsgálat 18 hónapja során a magyarországi központokban. A stroke részlegekre felvett betegek 64 éves átlagéletkorral szignifikánsan fiatalabbak voltak, szemben az egyéb osztályokra felvett stroke betegek 67 éves átlag életkorával, ($p < 0,001$) és ezen betegek 28 napos eset-halálzási hányadosa is jelentősen alacsonyabb volt: 12,6%, 15,2%-kal szemben ($p = 0,002$).

Ugyanakkor, ha az eset-halálzási arányokat korcsoportok szerint hasonlítottuk össze, a stroke részlegek kedvező hatása csak 60 éves korig volt kimutatható, ezen életkor felett megszűnt.

A 7. táblázat a kimenetel prediktorait mutatja be. A stroke részlegeken nyújtott ellátás előnye többszörös logisztikus regressziós modellel vizsgálva is igazolódott a teljes vizsgált populációban (OR 1.701; CI: 1.025-2.822).

7. táblázat. A kimenetel prediktorai. Többváltozós logisztikus regressziós modell

	p	OR	95% CI
Ellátás típusa (stroke részleg)	0.047	1.701	1.025-2.822
Életkor	<0.001	1.444	1.355-1.538
Nem (nők)	<0.001	0.736	0.633-0.855
Tudatzavar felvételkor	<0.001	3.759	3.497-4.042
Vérzéses stroke	<0.001	1.157	1.067-1.253

Egynél nagyobb OR és 95% CI magasabb eset-halálzást valószínűsít.

Azon betegek körében, akik a stroke-ot megelőzően már nem voltak önellátóak (mRankin \geq 2) a stroke részlegen nyújtott ellátás nem javította az eset-halálzási hányadost: 17,8%, szemben 20,3%-kal (p=0,163). Többváltozós elemzéssel hasonló eredmény született a 60 év felettek körében is (eset-halálzási hányados: 14,8%, illetve 15,9%; p=0,250). A stroke részlegre történő akut felvétel kimenetelt befolyásoló előnyös hatása döntően a 60 év alattiak és a korábban önellátó (módosított Rankin-skála \geq 2) betegek körében volt megfigyelhető (eset-halálzási hányados: 6.8% vs. 12.2%, p=0.001, OR: 1.765, CI: 1.110-3.245).

Ugyanakkor, a 60 év feletti, vagy a stroke-ot megelőzően már önellátásra képtelen betegek gyakrabban hagyták el a kórházat a 28. napig, amennyiben stroke részlegen kezelték őket. Mindeközben, ez a hatás 60 év alatt és a korábban önellátók körében nem igazolódott

5. Következtetések

Magyarországon 1992-ben fogalmazódott meg egy átfogó nemzeti szakmai program, egységes stratégia szükségessége, amely a *Nemzeti Stroke Programban* öltött formát. Az elsődleges célkitűzést a program elérte: a stroke eredetű halálozás csökkent. A javuló halálozási adatok mellett nem érdektelen annak elemzése, hogy mennyire váltotta be a program a reményeket a stroke ellátás jól ismert egyéb mutatóinak tekintetében.

5.1. A magyar adatbázis alapadatai

Epidemiológiai adatok szerint hazánkban a stroke-betegek átlagéletkora lényegesen alacsonyabb, mint a Nyugat-európai országokban. Világszerte, a hasonló adatbázisokban, a stroke-on átesett nők magasabb átlagéletkora általános.

A stroke központok megszervezése ellenére, a GYÓGYINFOK adatai szerint vizsgálatunk idején a stroke események kb. 3/4-e nem profil osztályra, stroke centrumba került, noha országosan is, de kifejezettebben a vizsgálatban résztvevő centrumok esetén jól láthatóan alacsonyabb volt a korai esethalálozási-hányados az ilyen centrumokban ellátottak körében (12,1%, 18,56%-kal szemben). Ezen központok eredménye gyakorlott és motivált munkacsoportok eredményességét jelzi.

A stroke részlegek szervezésének indokoltságát számos kutatás bizonyította. Saját adatainkban, az alacsonyabb halálozás, az elért jobb funkcionális státus a stroke-részlegek létjogosultságát igazolja. Ugyanakkor elemzésünkéből az is nyilvánvaló, hogy csak megfelelően felszerelt részlegek képesek feladatuknak eleget tenni.

5.2. Az összehasonlító japán-magyar epidemiológiai vizsgálat

Nagy adatbázisokra épített prospektív epidemiológiai vizsgálatunk szignifikáns különbségeket igazolt, mind a stroke altípus-specifikus incidenciára, mind pedig az esethalálozási hányadosok tekintetében, a vizsgált populációkban. Ezen megfigyelés megegyezik azon korábbi összehasonlító vizsgálatok eredményeivel, amelyek különböző időtartamokat, vagy fiatalabb korcsoportok adatait vetették össze. Együttműködésünk eredményeként mindkét populáció tekintetében megbízható, reprezentatív adatokon alapuló incidenciabecslést végezhetünk. Hazai epidemiológiai

vizsgálatunkról elmondható, hogy ez volt a legnagyobb Kelet-európai stroke epidemiológiai vizsgálat, amelyet valaha publikáltak.

Együttműködésünk, a fentieken túl, régiók és populációk között eltérést igazolt a kimenetel prediktorai vonatkozásában is, korábban egyetlen összehasonlító tanulmány sem tett hasonló megállapítást.

Ezen eredményeink pedig nélkülözhetetlenek egy adott populáción belül hatékony stroke megelőzést és akut ellátást célzó népegészségügyi programok tervezésénél.

5.2.1. Incidencia

Az életkorhoz standardizált altípus-specifikus incidencia adatok nagy eltérést mutattak a vizsgált populációkban. Magyarországon alacsonyabb PIH és SAV incidenciát mértünk, miközben a CBI incidencia több, mint kétszerese volt a Japánban mért értéknek. Az összes stroke események incidenciája Magyarországon minden korcsoportban magasabb volt, mint Japánban, és ez az eltérés kiugróan magas volt 65 év alatt. Ez utóbbi összefüggés, figyelembe véve a két ország lakosságának várható élettartama közötti különbséget (80 év Japánban, 69 év Magyarországon), megmagyarázza a magyar stroke betegek alacsonyabb átlagéletkorát, még akkor is, ha az átlagéletkorokban mutatkozó eltérés lényegesen kisebb volt, mint az a várható élettartam különbségek okán várható lenne.

Az akitai stroke betegek várakozáshoz képest relatíve alacsonyabb átlagéletkorának jó magyarázata lehet a vérzéses kórformák magasabb incidenciája Japánban, hiszen ezen stroke altípusok (PIH, SAV) fiatalabb populációt érintenek. Egyik vizsgált ország egészségügyi ellátása sem negligálta az idős betegek kórházi felvételét, amely tény az átlagéletkor megállapítását és a pontos incidencia számítását egyaránt lehetővé tette.

A cerebrális infarktusok incidenciájában mért különbségek magyarázatát adhatja a vaszkuláris rizikófaktorok eltérő prevalenciája a két populációban, ugyanakkor a vérzéses kórformák esetén hasonló összefüggést nem feltételezhetünk. A hipertónia, mint a PIH legfontosabb prediktora, gyakoribb volt a magyar populációban, noha a PIH incidenciája számottevően magasabb volt Japánban, még akkor is, ha a stroke altípus szerinti incidencia adatokat a kiválasztott három stroke központ adataiból számítottuk ki. A vérzéses stroke események mértékét befolyásoló tényezők, mint például a

szalicilsav elterjedt használata az adott populációban, önmagukban nem magyarázhatnak olyan mértékű eltérést, melyet a vizsgálat adatainak elemzése mutat. A SAV incidenciájának összehasonlítása ráadásul még jelentősebb eltérést mutatott: Japánban az életkorhoz standardizált incidencia négyszer magasabb volt, és ezt a kiválasztott magyarországi stroke centrumok adatainak elemzése is alátámasztotta. Az irodalomból jól ismert tény, hogy ázsiai, afro-amerikai, latin-amerikai populációban mind PIH, mind pedig SAV gyakrabban fordul elő. Ezen vizsgálatok eredményei arra hívják fel a figyelmet, hogy a stroke incidenciát további fontos tényezők befolyásolják. Adott populációra jellemző genetikai predispozíció, étkezési és életmódbeli szokások egyaránt jelentős különbségek okozói lehetnek, és nagy valószínűséggel jelen vizsgálatunk is ezt támasztja alá. A PIH és SAV incidenciája Magyarországon a Nyugat-európai populációban mért értékeknek megfelelő volt, amely megállapítás a PIH vonatkozásában mindenképpen meg-lepő. Ugyanakkor a CBI incidenciája azt körülbelül kétszeresen meghaladta.

5.2.2. Eset-halálozási hányados

A stroke-altípusok szerint osztályozott 28-napos eset-halálozási hányadosok Magyarországon minden altípusban magasabbak voltak, legkifejezettebben PIH esetén. Mivel a magyar stroke betegeket mind akkreditált stroke részlegek, mind pedig ezen részleg dolgozóiból álló stroke munkacsoportok is kezelték, lehetőségünk volt a szervezett stroke ellátás stroke halálozást befolyásoló hatásának elemzésére is. A magyar stroke részlegek és a japán kórházak munkájának azonos időszakban és időtartamban végzett összehasonlítása során az összes stroke események, valamint a CBI és SAV 28-napos életkorhoz standardizált halálozása nem tért el szignifikánsan! Ez azt bizonyítja, hogy a 28-napos eset-halálozási hányados döntően az akut ellátás színvonalától, szervezettségétől függ, újabb támpontot adva a meglévő stroke ellátás és a stroke központok kapacitásának fejlesztéséhez.

5.2.3. A 28-napos eset-halálozás prediktorai

Számos korábbi nagy klinikai vizsgálat ellenére, mind a mai napig rengeteg megválaszolatlan kérdés van az akut stroke kimenetelének prediktoraival kapcsolatosan. Korábbi, a prediktorok szerepét vizsgáló közlemények során ellentmondásos eredmények

születtek az egyes prediktorok jelentőségét illetően. Jelen vizsgálatunk eredménye arra utal, hogy a korai kimenetel meghatározói eltérőek lehetnek különböző populációkban, különböző földrajzi régiókban és legfőképpen eltérő színvonalú akut stroke-ellátás mellett. Ez pedig megmagyarázhatja a korábbi vizsgálatok eredményeiben feltárt ellentmondásokat, amellett, hogy methodológiai problémák, vagy az egyes változók eltérő definíciója is félrevezető eredményeket produkálhat.

Magyarországon, népegészségügyi szempontból, a stroke incidenciáját és a stroke mortalitást csökkentendő, az iszkémiás stroke prevencióját kell fejlesztenünk, megerősítenünk, hiszen a hazai magas stroke incidencia az iszkémiás stroke magas incidenciájának következménye. Emellett hazánkban a stroke részlegek kapacitásának bővítését ugyancsak célul kell tűznünk, hiszen a szervezett stroke-ellátás kedvező hatása vizsgálataink során is minduttal tettenérhető volt. Japánban a fejlődés útja a vérzések megelőzésében rejlik.

5.3. A stroke részlegek és stroke munkacsoportok hatása a stroke kimenetelére

Noha jelen vizsgálatunk igazolta a stroke részlegeken nyújtott ellátás kedvező hatását a stroke kimenetelére, ennek mértéke különböző betegcsoportokban nagyon eltérő volt. Stroke részlegekre felvett betegek túlélési esélye magasabb volt 60 év alatt és azok körében, akik stroke-jukat megelőzően önellátók voltak. Ezen két betegcsoportban a stroke részlegen nyújtott ellátás ugyanakkor nem befolyásolta a 4. hét végén is kórházi kezelésre szoruló betegek arányát.

Míndeközben a 60 év felettiék vagy stroke-jukat megelőzően már segítséggel elő betegek (mRankin=2) gyakrabban hagyták el a kórházat a 28. nap-ig, amennyiben stroke részlegeken látták el őket, noha ezen betegcsoportok 28 napos eset-halálozási hányadosa nem függött az ellátás formájától.

Ezen megállapításainkból következik, hogy a stroke részlegeken nyújtott ellátás nem reprodukálható más kórházi részlegeken, még akkor sem, ha ugyanazon klinikusok felügyelik a betegek kórházi kezelését és nem tudunk olyan betegcsoportot elkülöníteni, melynek a stroke részlegek ellátása nem jelentett volna valamilyen előnyt betegség kimenetelében.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezésben felhasznált saját közlemények

Nagy Z, Magyar G, Óváry C, Radnóti L. (2000) A magyar stroke adatbank – epidemiológiai vizsgálat a hazai stroke-ellátás helyzetének felmérésére.

Agyérbetegségek, 6: 2-10.

Óváry C, Suzuki K, Nagy Z. (2004) Regional Differences in Incidence Rates, Outcome Predictors and Survival of Stroke. *Neuroepidemiology*, 23 (5): 240-6.

Óváry C, Szegedi N, May Z, Gubucz I, Nagy Z. (2007) Comparison of stroke ward care versus mobile stroke teams in the Hungarian stroke database project. *Eur J Neurol*, 14 (6): 595-6.

Könyvfejezet:

Dr. Bereczki Dániel, Dr. Óváry Csaba, Dr. Mihálka László, Dr. Nagy Zoltán. A hazai epidemiológiai vizsgálatok legfontosabb adatai. In: Nagy Z (szerk.), *Vasculáris neurológia*. B+V Kiadó, Budapest, 2006: 529-537.

Egyéb idézhető közlemények és előadások felsorolása

Óváry Cs, Mogán I, Szél I, Nagy Z. (1999) Factors which influence the indication and outcome of carotid endarterectomy. Analysis of consecutive 747 cases. *Cerebrovasc Dis* 9: (suppl 1) 117.

Szegedi Norbert, Kakuk Ilona, Kenéz Júlia, May Zsolt, Óváry Csaba, Ricsóy Gabriella, Skopál Judit, Varga Dániel, Harsányi Ádám, Nagy Zoltán. (2002) Akut ischaemiás stroke thrombolyticus kezelése sztreptokinázzal. *Orv Hetil*, 143 (23): 1415-1421.

Szegedi Norbert, May Zsolt, Óváry Csaba, Skopál Judit, Nagy Zoltán. (2002) A vasculáris endothelium károsodásának szignálmolekulái akut ischaemiás stroke-ban. *Ideggyogy Sz*, 55 (3-4): 102-108.

Szegedi N, Skopál J, May Zs, Óváry Cs, Nagy Z. (2002) Tumor necrosis factor-alpha in different stroke subtypes of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 13 (suppl 3): 14.

Skopál J, Bori Z, Óváry Cs, May Zs, Szegedi N, Nagy Z, (2002) Regulation of fibrinolytic activity by TNF-alpha in culture of human brain microvessel endothelial cells. *Cerebrovasc Dis*, 13 (suppl 3): 16.

May Zsolt, Kakuk Ilona, Óváry Csaba, Ricsóy Gabriella, Skopál Judit, Szegedi Norbert, Varga Dániel, Nagy Zoltán. (2002) Akut ischaem stroke thrombolysise intravénás rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral. *Orv Hetil*, 143 (44): 2479-2484.

Óváry Csaba. (2003) A stroke rizikófaktorai és a prevenció speciális szempontjai. *Hippocrates*, 5 (4): 239-242.

Óváry Csaba. (2003) A stroke rizikófaktorai. *Praxis*, 12 (2):19-23.

Óváry Csaba. (2003) A stroke prevenció speciális szempontjai a családorvosi gyakorlatban. *Csalorv fórum*, 7: 3-7.

Óváry Csaba, Kakuk Ilona, Nagy Zoltán. (2004) Az akut stroke-ellátás speciális szempontjai diabetes mellitusban. *Diabetol Hung*, 12 (4): 65-68.

Óváry C, Szegedi N, Gubucz I, May Z, Nagy Z. (2004) Which Patients Should be Treated at Stroke Units with Limited Organized Stroke Care Resources? *Cerebrovasc Dis*, 17 (5): 205.

Szegedi N, Gubucz I, Kakuk I, May Zs, Óváry Cs, Pánczél Gy, Skopál J, Szilágyi G, Varga D, Nagy Z. (2004) Thrombolysis in severe stroke. *Cerebrovasc Dis*, 17 (5): 207.

Szegedi Norbert, May Zsolt, Óváry Csaba. (2005) Az akut ischaemiás stroke kezelése a jelenlegi ajánlások tükrében. *Lege Artis Med*, 15 (2): 123-130.

Óváry Csaba. (2005) Új lehetőségek a stroke szekunder prevenciójában: az antihipertenzív terápia megválasztásának speciális szempontjai. *Agyérbetegségek*, 2005 11 (4): 7-11.

Óváry Csaba. (2006) Rekombináns aktivált VII. faktor: új lehetőség a primer intracerebrális hematómák akut therápiájában. *Agyérbetegségek*, 12 (2): 27-28.

Óváry Csaba. (2006) Kombinált neuroprotektív terápia az akut ischaemiás stroke ellátásban. *Agyérbetegségek*, 12 (3): 2-6.

Óváry Csaba. (2006) A neuroprotekcio új lehetőségei. *Magy Orv*, 14 (11): 32-34.

Óváry C, Szegedi N, May Z, Gubucz I, Nagy Z. (2007) Comparison of stroke ward care versus stroke teams in the Hungarian Stroke Database Project. *Eur J Neurol*, 14: 757–761.

Gal A, Komlosi K, Mass A, Pentelenyi K, Remenyi V, Ovary C, Valikovics A, Dioszeghy P, Bereczki D, Melegh B, Molnár MJ. (2010) Analysis of the mtDNA A3243G mutation frequency in Hungary. Cent Eur J Med, 5 (3): 322-328.

Szabó Géza, Óváry Csaba, Garancsi Györgyi, Szűcs Anna. (2013) A nők akut stroke-mortalitása magasabb, de a cerebrovasculáris katasztrófát túlélő nők kimenetele kedvezőbb. Vaszkularis Neurol, 5 (1): 12-15.

Könyvfejezetek:

Dr. Gubucz István, Dr. Kakuk Ilona, Dr. Nagy Zoltán, Dr. Óváry Csaba. Agykamrába törő vérzések. In: Nagy Z (szerk.), Vasculáris neurológia. B+V Kiadó, Budapest, 2006: 249-256.

Dr. Óváry Csaba. A Cerebrális Autosomalis Domináns Arteriopathia Subcorticalis Infarctusokkal és Leukoencephalopathiával – CADASIL. In: Nagy Z (szerk.), Vasculáris neurológia. B+V Kiadó, Budapest, 2006: 350-353.

Dr. Óváry Csaba. Összehasonlító epidemiológiai adatok. In: Nagy Z (szerk.), Vasculáris neurológia. B+V Kiadó, Budapest, 2006: 537- 543.

Dr. Óváry Csaba, Dr. Nagy Zoltán. Cerebrovasculáris betegségek. In: Tariska P (szerk.), A neuropszichiátria hazai gyakorlata. White Golden Book, Budapest, 2006: 63-94.

Köszönetnyilvánítás

Vizsgálatunkat Japánban a Japan International Cooperation Agency (JICA), Magyarországon a Népjóléti Minisztérium és a Világbank támogatta.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Nagy Zoltán Professor Úrnak, akinek klinikai és tudományos pályafutásom egyaránt köszönhetem, azt a sok segítséget, türelmet, támogatást és bátorítást, amelyet a dolgozatom alapját képező vizsgálat megszervezésétől, megteremtésétől a közlemények megírásán keresztül a doktori értekezés elkészítéséig nyújtott. Köszönöm az akitai *Research Institute for Brain and Blood Vessels* epidemiológiai munkacsoportjának és vezetőjének, Dr. Suzuki Kazuo-nak, hogy Japánban végzett munkámhoz támogatást és baráti segítséget adott.

Baráti köszönet illeti korábbi munkatársaimat az egykori *Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben (OPNI)*, Dr. Szegedi Norbertet, Dr. May Zsoltot, Dr. Gubucz Istvánt, Dr. Skopál Juditot, akik munkámban részt vettek, azt véleményükkel támogatták.

Köszönet illeti a Magyar Stroke Adatbázis Projekt minden résztvevőjét a regionális stroke centrumokban, akik a mindennapi betegellátásban és a kutatás adatainak rögzítésében egyaránt pótolhatatlan és kiváló munkát végeztek!

Ugyancsak köszönöm jelenlegi munkatársaimnak az *Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben*, akik mindennapi munkámban segítettek és ezzel lehetőséget teremtettek dolgozatom elkészítéséhez.

Külön baráti köszönettel tartozom Dr. Szűcs Annának aki a doktori értekezés összeállításában felbecsülhetetlen tapasztalatával tanácsot és személyes segítséget adott, valamint Dr. Szabó Géza igazgató úrnak, aki az OPNI bezárása után is lehetőséget teremtett korábbi epidemiológiai kutatásunk folytatásához és közös munka továbbviteléhez.

Végül köszönettel tartozom szüleimnek, testvéremnek és családomnak; feleségemnek Annának és leányomnak Borókának, hogy türelmükkel, vidámságukkal és szeretetükkel megteremtették azt a környezetet, amelyben munkám befejezhettem.