

Универзитет у Крагујевцу

Факултет медицинских наука

**ПОВЕЗАНОСТ АКУТНОГ МЕТАБОЛИЧКОГ
ДИСБАЛАНСА, ЦЕРЕБРАЛНОГ
ВАЗОСПАЗМА, ОДЛОЖЕНЕ ЦЕРЕБРАЛНЕ
ИСХЕМИЈЕ И ЛОШЕГ ИСХОДА КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА АНЕУРИЗМАТСКИМ
СУБАРАХНОИДНИМ КРВАВЉЕЊЕМ**

др Владимир Врсајков

Садржај

1. УВОД

1.1. Дефиниција анеуризматског субарахноидалног крварења

1.2. Епидемиологија и прогноза анеуризматског SAH

1.3. Етиологија и подела интракранијалних анеуризми

1.4. Клиничка слика анеуризматског SAH

1.5. Дијагноза анеуризматског SAH

1.6. Ране компликације SAH

1.7. Лечење пацијената са SAH

1.8. Касне компликације анеуризматског SAH

1.8.1. Церебрални вазоспазам

1.8.2. Одложена церебрална исхемија

1.9. Терапија церебралног вазоспазма и одложене церебралне
исхемије

1.9.1. Медикаментозна терапија

1.9.2. Не медикаментозне терапијске мере

1.10. Предиктори церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода лечења

1.10.1. Промењљиви предиктори церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода лечења

1.10.2. Непроменљиви предиктори церебралног вазоспазма одложене исхемије и лошег исхода лечења

1.11. Исход лечења

2. ЦИЉ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. Циљ истраживања

2.2. Радне хипотезе

3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД

3.1. Студијске варијабле

3.2. Критеријуми за укључивање и искључивање у истраживање

3.3. План истраживања

3.4. Одређивање исхода лечења

3.5. Статистичка обрада података

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Утицај на церебрални вазоспазам

4.2. Утицај на церебралну исхемију видљиву на КТ

4.3. Утицај на исход лечења

5. ДИСКУСИЈА

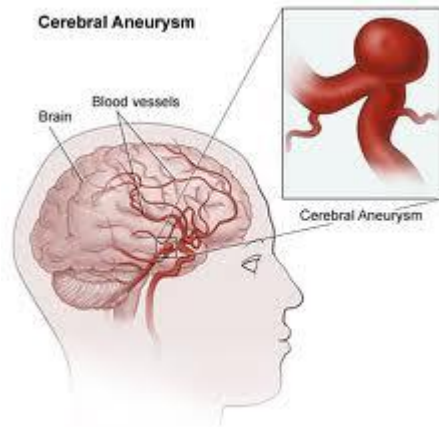
6. ЗАКЉУЧЦИ

7. ПРИЛОГ

1.УВОД

1.1. Дефиниција анеуризматског субарахноидалног крварења

Субарахноидално крварење (SAH) представља изненадан продор крви у субарахноидални простор који се налази између меке и паучинасте мождане опне. Најчешће је трауматског порекла (око 70%), док се у око 30% случајева јавља спонтано субарахноидално крварење. Код скоро 80% пацијената узрок спонтаног субарахноидалног крварења представља руптура односно пуцање анеуризматског проширења на крвним судовима мозга. Остали узроци спонтаног субарахноидалног крварења су руптура артерио-венских малформата, руптуре као последица различитих васкулитиса и васкулопатија (periarteritis nodosa, Wegenerova гарнуломатоза, Takayasi синдром), дисекција каротидне или вертебралне артерије, руптура малих кортикалних артерија, тромбоза венских синуса, тумори мозга, предозирање различитим опијатима, крварења у склопу поремећаја коагулационог механизма. SAH може такође настати секундарним продором крви у субарахноидални простор из интрапаренхимског хематома, може бити хипертензивног или туморског порекла. И поред детаљно спроведених дијагностичких процедура у око 10% случајева узрок SAH остане непознат [1-7].



Слика 1.

1.2. Епидемиологија и прогноза анеуризматског субарахноидалног крварења

Инциденца анеуризматског SAH у свету износи у просеку од 7 до 12 случајева на 100000 становника. Постоје велике разлике у појединим деловима света тако да се инциденца креће од 2,2 на 100000 становника у Француској, до преко 20 на 100000 у Финској и Јапану [1, 2, 5, 6, 8]. Преваленца неруптурираних анеуризми у општој популацији је од 2% до 6%, али само код 0,2% ових анеуризми долази до руптуре [1-3]. Учесталост појаве анеуризматског SAH расте са годинама и највећа је између 55 и 60 година [1, 2]. Процењује се да од 5-15% случајева цереброваскуларних инzulта отпада на руптуре интракранијалне анеуризме [2]. Код жена је ризик за SAH 1,5 пута већи него код мушкараца. Фактори ризика за настанак интракранијалне анеуризме су: пушење, хипертензија, породична историја SAH, употреба кокаина, алкохолизам, аутозомно доминантна

полицистична болест бубрега, наследне болести везивног ткива као Ehlers-Danlos тип IV, Marfan синдром и фибромускуларна дисплазија.

Морбидитет и морталитет код пацијената са SAH су и даље веома високи. Код 10-15% пацијената настаје смртни исход и пре доласка у болницу. Процењује се да код око 25% пацијената са SAH имамо смртни исход у прва 24 сата од пријема у болницу без обзира на примењену терапију. Болнички морталитет код пацијената са код пацијената са SAH након 30 дана износи око 45% [9]. Након 6 месеци укупан морталитет достиже 50%. Морбидитет је такође веома велик с обзиром да ће 30% преживелих, као последицу SAH, имати озбиљнија неуролошка оштећења, а да се 66% болесника никада не врати на ранији посао нити има исти квалитет живота [9,10]. Преживели болесници са SAH, чак и они са добрим исходом лечења, често имају когнитивни дефицит, поремећај памћења и говора, што значајно отежава дневне активности и смањује могућност повратка на посао [10].

Фактори који утичу на морбидитет и морталитет су многобројни:

1. Величина иницијалног крварења на КТ
2. Појава реруптуре
3. Развој и величина церебралног вазоспазма
4. Присуство озбиљних системских коморбидитета (инфаркт миокарда, инфекције, респираторна инсуфицијенција).

Остали фактори који утичу на исход лечења пацијената са SAH су старост, WFNS скор, пушење, величина и локација анеуризме, присуство интравентрикуларног крварења [1-7,11-15].

1.3. Етиологија и подела интракранијалних анеуризми

Интракранијалне анеуризме су локална проширења на зидовима можданих артерија и најчешће настају на месту гранања можданих артерија. Узрок настанка су различити структурни поремећаји на зидовима можданих артерија који могу бити урођени дефекти на зидовима можданих артерија (неразвијеност спољашње ламине еластике и веома танка адвентиција) и стечени поремећаји (дегенеративне васкулопатије, атеросклеротске промене и друго) (1-7). На ову основу значајно делују хемодинамски фактори честих и изражених промена артеријског притиска. Не може се искључити ни генетски утицај на настанак анеуризми јер код 7-20% пацијената са SAH постоје анеуризматске промене и код чланова фамилије у првом и другом колону [4,6,7]. Порекло анеуризми може бити и инфективно (микотичне анеуризме) и трауматско.

Према облику анеуризме се деле на:

1.Сакуларне – врећасте

Оне представљају преко 90% свих интракранијалних анеуризми.

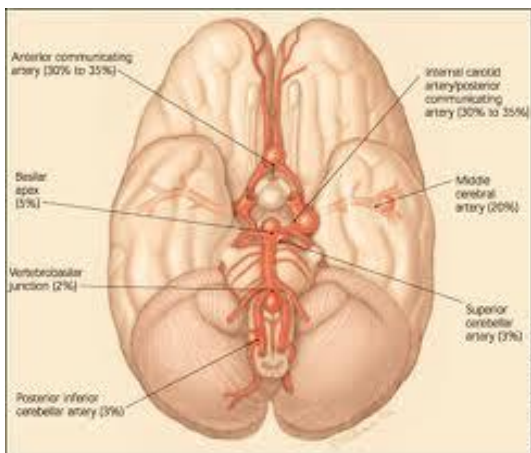
2. Фузиформне – вретенасте

3. Дисекантне

Према величини анеуризме се могу поделити на:

1. Микро (мање од 2мм);
2. Мале (2-6мм);
3. Средње (6-15мм);
4. Велике (15-25мм) и
5. Гигантске (преко 25мм) [4].

Интракранијалне анеуризме се најчешће налазе на месту гранања великих артерија Willis-овог шестоугла. Много су чешће на предњој можданој циркулацији (85%) од задње мождане циркулације (15%). На предњој можданој артерији се налази 30-35%, на унутрашњој каротидној артерији 30-35% и на средњој можданој артерији око 20% [2-4]. Мултипле анеуризме има 10-30% пацијената [14,15].



Слика 2.

1.4. Клиничка слика анеуризматског SAH

Карактеристичан клинички симптом субарахноидалног крварења представља јака главобоља која се често описује као „најгора главобоља у животу“.

Главобоља је присутна код 97% пацијената код са SAH, а често је праћена муком и повраћањем (77%) или ригидитетом врата (50%). Поремећај свести у форми конфузије и летаргије имамо код 30%, потпуни али привремени губитак свести имамо код 33% док се поремећај свести до стања коме јавља у 17% случајева. Након SAH јављају се и различити фокални неуролошки дефицити, као и фотофобија и поремећај вида. Код 10-25% пацијената са SAH јављају се епилептични напади услед наглог повећања интракранијалног притиска или директне стимулације мождане коре [1,2,4,-7,11,16].

Физикалним прегледом ових пацијената може се установити ретинално крварење, менингизам, поремећај свести и фокални неуролошки дефицит. У каснијим налазима може се појавити слабост трећег кранијалног нерва (анеуризма на а. communicans posterior), слабост шестог кранијалног нерва (повећани интракранијални притисак), билатерална слабост доњих екстремитета (анеуризма на а. communicans anterior), комбинацију хемипарезе и афазиие (анеуризма на а. cerebri media) [1,3,11].

Код неких пацијената (10-45%) се могу јавити упозоравајући знаци надоласеће руптуре интракранијалне анеуризме. Најчешћи знаци су главобоља, вртоглавица и поремећај вида и јављају се обично од неколико

недеља до неколико дана пре руптуре. Најчешћи узрок представља мало, тз. упозоравајуће крварење из анеуризме. Главобоље настале услед упозоравајућег крварења повећавају 10 пута ризик од ране реруптуре [1,2,17,18].

У циљу боље процене новопримљеног пацијента формиране су посебне скале које веома добро предвиђају морбидитет и морталитет пацијената и тиме утичу на правац лечења и предузимање појединих терапијских метода. Најпознатије скале за процену неуролошког статуса пацијента на пријему у болницу су Hunt and Hess скала и World federation of neurosurgical societies (WFNS) скала [19]. Скала која одређује величину субарахноидалног крварења на КТ јесте Fisher-ова скала [20]. Величина субарахноидалног крварења на КТ утиче на појаву неуролошких компликација и коначан исход лечења [1-7].

Табела 1. WFNS класификација на основу бодова GCS:

WFNS gradus	GCS скор	Моторни дефицит
I	15	Присутан или одсутан
II	14-13	Одсутан
III	14-13	Присутан
IV	12-7	Присутан или одсутан
V	6-3	Присутан или одсутан

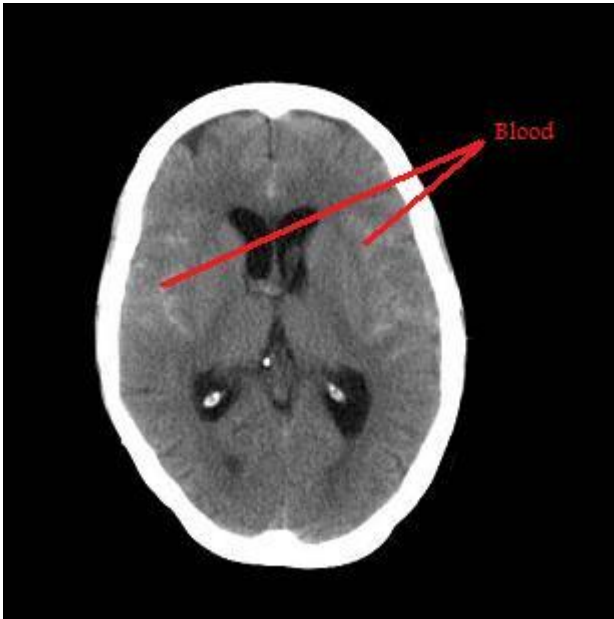
Табела 2. Fischer скала за процену обима SAH

Fischer I	Нема знакова субарахноидног крварења на КТ снимку
Fischer II	Танак слој субарахноидалног крварења, мање од 1mm на КТ снимку
Fischer III	Фокални или дифузни слој субарахноидалног крварења, више од 1mm на КТ снимку
Fischer IV	Интрацеребрално или интравентрикуларно крварење са или без SAH на КТ снимку

1.5. Дијагностика анеуризматског SAH

Дијагностиковање SAH почиње добром анамнезом и одговарајућим клиничким прегледом свих пацијената код којих постоји сумња да би могли имати руптуру интракранијалне анеуризме. Дијагностичка метода која ће потврдити или одбацити постојање SAH јесте компјутеризована томографија (КТ) – без контраста. Осетљивост КТ опада са временом протеклим од руптуре анеуризме. SAH се на КТ може дијагностиковати у току првих 6 часова код 100% случајева, након 24 часа код 93%, док се након 3 дана дијагностикује код 80% пацијената. Након тог периода осетљивост КТ на SAH опада [3,7,14,21,22]. Ако на КТ снимку без

контраста није најјасније да ли постоји SAH, КТ-ангиографија ће са више од 99% осетљивости потврдити или одбацити дијагнозу [23].



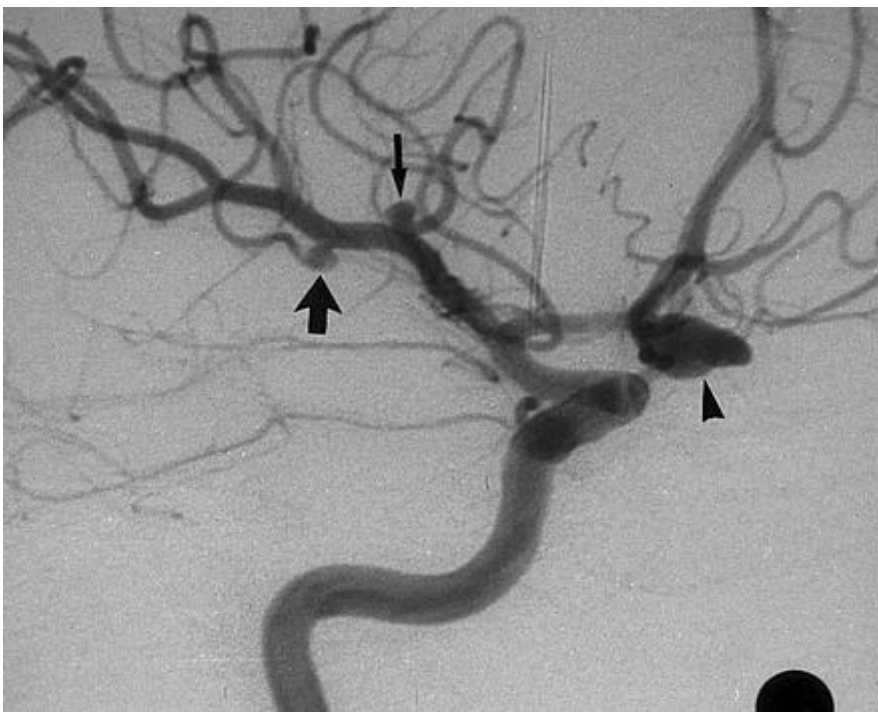
Слика 3.

Лумбална пункција је метода која се годинама примењивала као први дијагностички поступак код пацијаната са сумњом на SAH. Крвав ликвор указује на крварење у субарахнидалном простору и позитиван је већ након 2 до 4 сата од руптуре. Ова метода је данас изгубила свој значај али може бити корисна код 2- 5% пацијената са основаном сумњом на постојање SAH а негативним налазом КТ [1,3,5-7,14].

Након што се докаже постојање SAH потребно је у наредном кораку утврдити да ли узроковано руптуром интракранијалне анеуризме. Постоје 3 методе које могу одредити место интракранијалне анеуризме. То су: 1. Дигитална субтракциона ангиографија (DSA), 2. Компјутеризована

томографска ангиографија (КТА) и 3. Магнетно резонантна ангиографија (МРА) [1,7,11,14].

Дигитална субтракциона ангиографија – DSA представља златан стандард у дијагностиковању анеуризматског субарахноидалног крварења.



Слика 4.

Осим потврде места и величине анеуризме веома значајна је и њена могућност да одреди усмереност анеуризме, њен врат, однос са суседним артеријама укључујући евентуалне и стање целокупне мождане циркулације, а посебно величину колатералне циркулације преко Willis – овог круга [1,7,11,14].

Компијутеризована томографска ангиографија - КТА представља брзу и неинвазивну методу која сада постаје представља све више стандард у дијагностици SAH. Различите студије су показале да се сензитивност КТА креће од 0,77 до 0,97 а специфичност од 0,87 до 0,97. Одређен проблем представљају анеуризме мање од 3мм када сензитивност пада испод 0,5. Ова метода је посебно корисна код хемодинамски нестабилних пацијента где је брзина интервенције изузетно значајна. Посебан опрез је потребан када се КТА примењује код пацијената са поремећеном бубрежном функцијом због потребне веће количине контраста [1,11,14,24,25].

Магнетно резонантна ангиографија – МРА је скупа, компликована и несензитивна метода код акутне руптуре интракранијалне анеуризме јер нема добру могућност откривања SAH у првих 48 сати од руптуре. Корист ове методе се показује код пацијената где се руптура десила пре 14 до 20 дана [1.11.14].

Код 10 – 20% пацијената са SAH ни DSA не пронађе место крварења. У овим случајевима можемо након 2 недеље урадити МРА или након 2-3 недеље поновити DSA [26].

1.6. Ране компликације SAH

Компликације SAH се не могу строго поделити на ране и касне јер се многе од њих могу јавити током целог периода лечења али је оваква подела добродошла јер омогућава да се многи дијагностички и терапијски поступци усмеравају у одређеном смеру сходно временском интервалу протеклом од руптуре анеуризме.

У ране компликације спадају оне компликације које настају у току првих 72 сата од руптуре анеуризме. Ту спадају:

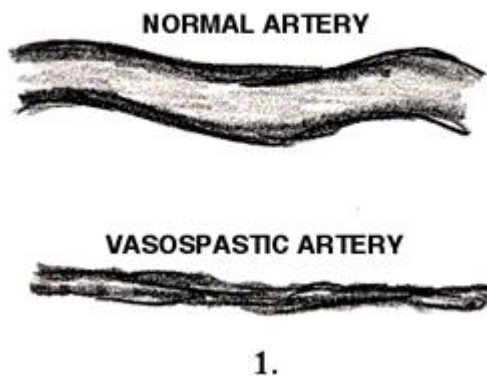
- Реруптура анеуризме и поновно субарахноидално крварење
- Рани церебрални вазоспазам
- Хидроцефалус
- Поремећај функције срца
- Конвулзивни (Епи) напади [1-7,11,12,14,27,28]

- **Поновно крварење**

Поновно крварење из анеуризме представља изузетно тешку компликацију SAH повезану са високим морбидитетом и морталитетом. Ризик од поновног крварења је највећи у првих 12 сати од руптуре док се проценат у првих 24 сата процењује на 4 – 6 %. Наредног дана шанса за поновно крварење пада на 1,5% и тај проценат се одржава до 14 дана од руптуре [1-3, 29, 30]. Од 50-70% ових пацијената ће умрети, те је процењено да код око 25% смртних исхода од SAH узрок представља поновна руптура анеуризме. Фактори који утичу на појаву поновног крварења су неуролошки статус на пријему у болницу, величина анеуризме, време од руптуре до интервенције на анеуризми, присуство упозоравајућих знакова будуће руптуре и хипертензија (сistolни $TA \geq 160$ mmHg) [1, 2, 29]. Рани интервентни третман анеуризме (у прва 72 сата од руптуре) значајно смањује ризик од поновног крварења [31]. Код пацијената код којих из различитих разлога није могућа рано интервентно затварање анеуризме (касни долазак у болницу, постојање вазоспазма, плућне и кардиолошке компликације) у борби за спречавање поновног крварења најбоље оружје још увек представља строга контрола артеријског притиска испод границе од 160 mmHg за систолни притисак [2,30].

- **Рани церебрални вазоспазам**

Церебрални вазоспазам представља радиографски доказано сужење артеријских крвних судова мозга. Настаје обично између 4 и 14 дана од руптуре анеуризме са најјачим сужењем између 7 и 10 дана [1-7,30].



Слика 5.

Процент пацијената са радиографским знацима церебралног вазоспазма креће се од 40 до 60% [1, 2, 14, 28, 32, 33]. Рани церебрални вазоспазам представља радиографски доказано сужење артеријских крвних судова мозга које се јавља у току првих 48 часова од руптуре и јавља се код 10-13% пацијената са SAH. Најчешће се јавља код пацијената лошијег неуролошког статуса на пријему у болницу, пацијената са већом анеуризмом, историјом озбиљне хипертензије, присуством интрацеребралног или интравентрикуларног крварења. Пацијенти са раним церебралним вазоспазмом имају већу шансу за развој неуролошких компликација, инфаркт мозга и лош исход лечења [28].

- **Хидроцефалус**

Хидроцефалус представља патолошко повећање количине цереброспиналне течности (ликвора) које доводи до увећања можданих комора. Хидроцефалус код пацијената са SAH може бити опструктивни, када је поремећен ток ликвора или комуникантни када постоји поремећај у апсорпцији ликвора преко villi arachnoidales [1, 4, 6]. Фактори ризика за настанак хидроцефалуса су старост пацијента, дисфункција леве коморе срца и конвулзивни напади. Акутни хидроцефалус је најчешће опструктивног типа и јавља се код 15-40% пацијената са SAH [1, 2, 14, 27]. Настаје најчешће у току првих 24-48 часова од SAH али може се јавити и након 6-7 дана. У клиничкој слици имамо поремећај стања свести, а дијагностикује се на КТ мозга. Терапија акутног хидроцефалуса је коморска или лумбална дренажа ликвора и она може значајно да поправи неуролошки статус ових пацијената [2]. Спољашња дренажа ликвора се може компликовати инфекцијом и због тога се не препоручује трајање дуже од 3 дана. Хронични хидроцефалус је обично комуникантног типа услед појаве гранулација на villi arachnoidales и настаје након десетог дана од руптуре анеуризме. Јавља се код 10-15% пацијената а метода избора у лечењу ове компликације јесте вентрикуло-перитонеалне шант [1, 2].

- **Поремећај функције срца**

Различити облици срчане дисфункције представљају важан део клиничке слике код више од 50% пацијената са SAH. Сматра се да је узрок срчане дисфункције повишен тонус симпатикуса и претерана стимулација катехоламинима настала након руптуре анеуризме. Степен дисфункције варира од хипертензије (27%), хипотензије (18%) и пролазних промена у ЕКГ (4-92%) до знакова акутног коронарног синдрома праћених значајним порастом кардиоспецифичних ензима и патолошким ехокардиографским налазом (22%) [34-37]. Промене у ЕКГ варирају од различитих промена СТ сегмента (15-67%), Т таласа (12-92%), дужине QT интервала (11-66%) до синус брадикардије (16%) и синус тахикардије (9%). Озбиљне аритмије опасне по живот ипак су знатно ређе (4-8%) [34,35]. Овакав налаз се у највећем броју случајева јавља у првих 48 часова након крварења. Специфични маркери срчане дисфункције су повезани са учесталијом појавом одложене церебралне исхемије и лошијим исходом лечења [38, 39]. Умерено повишени тропонин I се у неким студијама јавља код 20-68% пацијената са SAH и у њима је показано да може бити добар предиктор плућних и срчаних компликација, као и неуролошких компликација, можданог инфаркта и лошег исхода лечења [34,35]. Овакви налази нису још увек дефинитивно прихваћени у пракси свету али тропонин I свакако заслужује да постане део стандардног мониторинга пацијената.

Најозбиљнија форма дисфункције срца јесте неурогени „ошамућени“ миокард и он се јавља код 20-30% пацијената са SAH. Овај синдром је изазван

претераним отпуштањем катехоламина са симпатичких нервних завршетака миокарда и може да се јави са клиничком сликом транзитне лактатне ацидозе, продуженог QT интервала, реверзибилног поремећаја покретљивости леве коморе, плућног едема или кардиогеног шока [34-36]. Поремећај функције леве коморе изазван овим синдромом може својим смањењем ејекционе фракције и минутног волумена срца да значајно смањи церебрални проток крви (CBF) чиме се појачава величина церебралног вазоспазма и одложене церебралне исхемије. Синдром „ошамућеног“ миокарда је реверзибилан процес али некада је за потпун опоравак срчане пумпе потребно више недеља [34,35,40].

- **Конвулзивни (Епи) напади**

Конвулзивни напади се јављају код 6-24% пацијената са SAH и то обично у току прва 24 сата од руптуре. Они се не могу увек посматрати као прави Епи напади већ се воде као конвулзије јер се често дешавају одмах након руптуре анеуризме а пре доласка медицинске екипе. Епилепсија на крају лечења остаје код 3-7% пацијената. Ови напади изазивају хипертензију и повећани интракранијални притисак што повећава ризик од поновног крварења и неуролошких компликација. Конвулзивни напади су најчешћи код пуцања анеуризме на средњој можданој артерији [1, 2, 11, 30, 41]. Осим места анеуризме на појаву конвулзија утичу и неуролошки статус на пријему, удружени интрацеребрални хематом, поновно крварење и хипертензивна историја пацијента. На инциденцу утиче и метода

интервентног затварања анеуризме јер је ISAT студија показала знатно нижи проценат конвулзија и Епи напада код ендоваскуларне методе лечења [2,42]. Рутинска медикаментозна профилакса Епи напада била је тема више студија али са различитим резултатима. Препоруке експерата су да се код пацијената који су имали јасан Епи напад након руптуре примењује медикаментозна профилакса али да се она прекине након 3-6 месеци ако се напад не понови. Код високо ризичних пацијената за развој епилепсије (старост, лошији неуролошки статус, хируршко решавање анеуризме) подржава се медикаментозна профилакса (само не Phенитоин) у трајању од 5 до 7 дана [2, 30]

1.7. Лечење пацијената са SAH

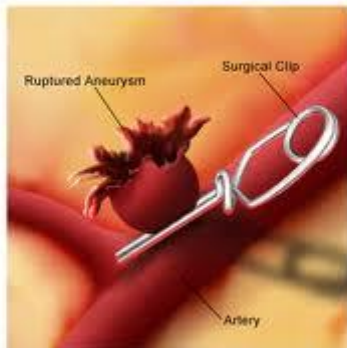
Сви пацијенти са дијагностикованим анеуризматским SAH се примају у Јединицу интензивне терапије, високо специјализовану за неуролошке и неурохируршке пацијенте. Овде се спроводи целокупан мониторинг срчане и плућне функције као и све неопходне мере за превенцију секундарног možданог оштећења. Примењује се строго мировање, одговарајућа аналгезија, успостављање нормоволемије и нормотензије ($TA \leq 150 \text{ mmHg}$) све у циљу одржавања стабилног možданог протока - CBF, спречавања повећања интракранијалног притиска и превенције поновног крварења [1-6,11]. Код респираторно инсуфицијентних и пацијената са GCS статусом мањим од 9

примењује се механичка вентилација плућа. Током мировања неопходне су честе процене неуролошког статуса пацијента.

Основ лечења руптуриране интракранијалне анеуризме представља затварање њеног лумена, односно њено искључење из циркулације. Постоје две интервентне методе за искључивање анеуризме из мождане циркулације:

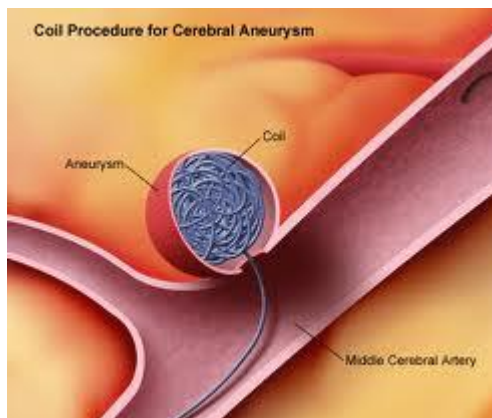
1. Хируршки третман

Clipping Treatment for Cerebral Aneurysm



Слика 6.

2 Неурорадиолошки ендоваскуларни третман



Слика 7.

Хируршким путем се анеуризма искључује из циркулације постављањем металног клипса на врат анеуризме док се за време неурорадиолошке ендоваскуларне процедуре анеуризма испуњава посебним жицама. Хируршки третман представља стандард у терапији већ деценијама али у задњих 10-15 година ендоваскуларни третман је све популарнија алтернатива [42,44].

Избор између једне и друге методе зависи од локације и величине врата анеуризме, општег стања пацијента и експертизе болничког особља.

Фактори који промовишу хируршки метод лечења су:

Анеуризме средње моздане артерије, гигантске анеуризме веће од 20 мм или микроанеуризме мање од 2 мм, анеуризме праћене интрапаренхимским крварењем, неруптуриране анеуризме које имају компресиван ефекат на кранијалне нерве и анеуризме широког врата [1-3,11].

Фактори који утичу на избор ендоваскуларног метода су:

Пацијенти старији од 70 година, лошијег општег стања и неуролошког статуса на пријему, као и анеуризме у задњој мозданој циркулацији [2, 43, 45].

Велика проспективна ISAT студија из 2002 године која је показала значајну статистичку разлику у исходу лечења након једне године између неурохируршког и ендоваскуларног третмана (тежак неуролошки дефицит и смрт - 30,6 % : 23,7%) допринела је великом порасту ендоваскуларног третмана. Смањен је и број неуролошких компликација у ендоваскуларној групи али је такође након једне

године било и значајно више пацијената са поновним формирањем анеуризме што би довело до чешће потребе за новом интервенцијом. Све ово је довело до тога да ендоваскуларни третман данас у многим земљама представља прву методу избора [42,46]. Ипак одређена истраживања су довела под сумњу општу генерализацију података из ове студије и позвала на нова истраживања и анализе ове теме [47]. Данас обе методе имају своје место у лечењу SAH и не искључују једна другу.

Примарно време за третман руптуриране анеуризме представља период до истека 72h од момента руптуре. Студије су показале да ови пацијенти имају ређе епизоде поновног крварења и бољи проценат задовољавајућег исхода лечења [1-3, 31, 48]. Осим тога код ових пацијената се могу применити одговарајуће терапијске мере за превенцију и терапију церебралног вазоспазма (балонирана ангиопластика, еуволемича и хипертензија $TA \geq 150$ mmHg) без бојазни од новог крварења [30,36]. Секундарно време за третман анеуризме настаје након 12-14 дана од руптуре када полако опада ефекат вазоспазма и број компликација изазваних посебно неурохируршком интервенцијом [1,2,11,14].

Препорука је да се код свих пацијената процењеног неуролошког статуса на пријему у болницу од I до IV на WFNS скали и где од руптуре анеуризме није прошло 72h уради интервентно затварање шупљине анеуризме. О методи интервенције (Ендоваскуларни или Неурохируршки) одлучује конзилијум неурохирурга и неурорадиолога према карактеристикама анеуризме и општем стању пацијента. Код пацијената неуролошког статуса V на WFNS скали интервенција се примарно ради само ако постоји велико интрапаренхимско

крварење које је довело до значајног пораста интракранијалног притиска. У осталим случајевима примењују се све мере превенције секундарног оштећења мозга до истека 14 дана када се према степену опоравка пацијента планира одговарајућа интервенција [1- 4,7,11,14].

1.8. Касне компликације анеуризматског SAH

Касне компликације SAH могу бити:

1. Церебрални вазоспазам
2. Одложена церебрална исхемија
3. Медицинске компликације [1, 2, 12 ,36, 37, 39]

1.8.1. Церебрални вазоспазам

Церебрални вазоспазам представља свако радиографски или ултразвучно доказано сужење артеријских крвних судова мозга и јавља се код више од 70%

пацијената са SAH [2,30]. Почетак је најчешће око 3 дана од руптуре, врхом дејства између 7 и 10 дана и постепеним попуштањем након 14 дана од руптуре. Ово сужење крвних судова може довести до смањења церебралног протока крви и поремећеног снабдевања мозга кисеоником што код једног броја пацијената може изазвати церебралну исхемију и инфаркт [1, 2, 30, 36, 49]. Артерије код којих се обично јавља вазоспазам су велике артерије Willis-овог круга, али често се јавља и у малим, интрапаренхимским артеријама што је један од основних узрока одложене церебралне исхемије. Сам низ догађаја који на крају доведе до сужења крвних судова започиње контактом оксигемоглобина, који настаје током разлагања крвног угрушка, са аблуминалном страном крвних судова. У даљем току међусобна интеракција различитих чинилаца изазива поремећај баланса вазоконстриктивних и вазодилататорних супстанци произведених у ендотелу можданих крвних судова. Инкриминишући фактори су: оксидативни стрес који директно активира калцијумске канале у глатким мишићним ћелијама крвних судова, азотни оксид (моћни ендогени вазодилататор) чија дисфункција у можданој циркулацији директно помаже настанак вазоспазма и ендотелин-1 који је снажан вазоконстриктор и чија је повишена концентрација пронађена у ликвору пацијената са вазоспазмом [50-52]. Истраживање блокатора ендотелинских рецептора довело је до увођења лека Клазосентан чија је употреба показала статистички значајно смањење ангиографског вазоспазма али без одговарајућег ефекта на исход лечења [50,53].

Церебрални вазоспазам се може доказати:

1. Транскранијалном Доплер ултрасонографијом која даје задовољавајућу сензитивност и специфичност када је вазоспазам умерен до јак и када је анеуризма на средњој можданој артерији

2. Дигиталном субтракцијом и КТ ангиографијом.

DSA је и даље златни стандард али се КТ ангиографија све више употребљава јер је неинвазивна и њена корелација са DSA код јасног вазоспазма иде преко 90% [52, 54].

Различите студије су показале да јасно ангиографско сужење крвних судова доводи до исхемичних неуролошких симптома код 40 до 50% пацијената [53]. Иако постоји доказана корелација између израженог артеријског сужења и симптоматске исхемије, постоје пацијенти са вазоспазмом који немају неуролошке симптоме, као и један број пацијената са благим ангиографским спазмом код којих дође до развоја не само мождане исхемије већ и инфаркта мозга [55]. Овакви налази као и резултати CONSCIOUS студије су довели до тога да све већи број истраживача прихвата да церебрални вазоспазам није једини а ни главни узрок одложене церебралне исхемије. Ово је скренуло пажњу на нове могуће узроке неуролошке дисфункције као што су продужена деполаризација мождане коре, микроваскуларна констрикција и микроемболизација [50,51,56].

1.8.2. Одложена церебрална исхемија

Одложена церебрална исхемија (DCI) представља свако погоршање неуролошког статуса пацијента (хемипареза, дисфазија, конфузија, поремећај свести) или пад за 2 или више поена на модификованој Glasgow кома скали које траје постоји више од једног часа и не може се објаснити другом патологијом видљивом у радиографским, електрофизиолошким или лабораторијским налазима [30,55]. Она најчешће настаје као и вазоспазам између 3 и 14 дана, са врхом дејства између 6 и 10 дана од руптуре. Што се тиче крајњег исхода може бити реверзибилна или прогредирати до инфаркта мозга. Одложена церебрална исхемија је изузетно озбиљна компликација анеуризматског SAH и уз реруптуру представља водећи узрок морбидитета и морталитета [1, 2, 30, 55, 56]. Јавља се код више од 30% пацијената од којих ће 30% завршити смртно док ћемо код трећине имати лош исход лечења [57].

Дијагностика одложене церебралне исхемије није увек једноставна. Најпоузданија метода остаје клинички преглед, односно што чешћа процена неуролошког статуса пацијента. Неуролошка процена се комбинује са компјутеризованом томографијом и компјутеризованом томографском ангиографијом где се могу видети поља исхемије и знаци вазоспазма. Као што је већ напоменуто КТ и КТА знаци некад не корелирају са неуролошким налазом али ипак заједно чине јаку дијагностичку алатку [52,55,57]. Перфузиона компјутеризована томографија представља методу која одређује недовољно

перфундоване регије мозга и која може да реши разне недоумице у дијагностици мождане исхемије [2].

1.9. Терапија церебралног вазоспазма и одложене церебралне исхемије

Циљ терапије вазоспазма и DCI јесте повећање можданог крвног протока и снабдевања ткива кисеоником. Ово се може постићи медикаментозним и немедикаментозним мерама.

1.9.1. Медикаментозна терапија

1. Блокатори калцијумских канала

Једини фармаколошки третман који је широко прихваћен у свету и доказан у различитим студијама је нимодипин. Нимодипин је липофилни антагониста калцијумских канала који пролази хематоенцефалну баријеру и спречава улазак калцијума у неуроне и глатке мишићне ћелије. Интересантно је да упркос основном механизму деловања нимодипин не смањује ангиографски вазоспазам већ

статистички значајно побољшава функционални исход лечења иако без смањења морталитета. Тачан механизам дејства на пацијенте са SAH још није познат али се сматра највероватније да делује неуропротективно смањујући величину исхемичног оштећења. Садашње препоруке препознају нимодипин дат орално током 21 дан од руптуре док се за интравенску терапију још испитује могућност хипотензије [2,30,58,59].

Од осталих калцијумских антагониста никардипин је показао у неким студијама да смањује церебрални вазоспазам али без одговарајућег ефекта на одложу цереребралну исхемију (DCI) и функционални исход лечења [58,59].

2. Ендотелин-1 антагонисти

Ендотелин је моћан вазоконстриктор. Ендотелин-1 је у разним студијама повезан са вазоконстриктивно - вазодилататорним дисбалансом након SAH. Селективни блокатор ендотелин - 1 рецептора (Клазосентан) је показао значајно смањење ангиографског вазоспазма али без одговарајућег утицаја на церебралну исхемију и исход лечења, уз нежељено повећање броја компликација као што су хипотензија, анемија и пнеумонија [52,53,58].

3. Статини

Статини представљају инхибиторе 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzima A који је одговоран за синтезу холестерола. Експриментални подаци показују њихове многобројне неуропротективне ефекте код пацијената са субарахноидним крварењем. Ови ефекти су:

1. **Смањење редукције у možданом протоку крви** - Повећање ендотелинске азот оксид синтетазе 2. **Анти-инфламаторни ефекат** - Утицај на možдани едем и секундарно оштећење мозга 3. **Антиоксидативни ефекат** – Смањено стварање слободних кисеоничних радикала 4. **Анти-тромбоцитни ефекат** - Смањено стварање možданих микротромбоза [60,61].

Више студија су показале значајан утицај статина на вазоспазам, DCI и функционалан исход лечења и отвориле могућност широке терапијске употребе [62-64]. У овим истраживањима употреба статина се показала безбедном. Ипак друга истраживања и мета анализе нису успели да понове ове резултате тако да консензус о рутинској употреби статина још није донет [30,65]. У току је велика, мултицентрична STASH (Simvastatin in Aneurysmal subarachnoid hemorrhage) студија од које се очекује да да коначан одговор [2,30].

И сама хиперхолестеролемија се повезује са настанком субарахноидног крварења, његовом учесталостју и лошијим исходом лечења што указује на неопходност даљег истраживања ове области [2,61,66].

4. Магнезијум

Магнезијум има веома важну улогу у одржавању нормалне ћелијске функције [68]. Преко блокаде калцијумских канала изазива вазодилатацију мождане циркулације, спречава ослобађање пресинаптичких ексцитаторних неуротрансмитера као што је глутамат, смањује улазак калцијума у ћелије што све заједно делује неуропротективно и побољшава неурорепарацију. Осим овога магнезијум смањује дејство појединих снажних вазоконстриктора као што је ендотелин-1 и смањује настанак слободних кисеоничних радикала [30,58,61]. Више студија је показало смањену концентрацију магнезијума након трауматског оштећења мозга и субарахноидалног крварења [61,68]. Хипомагнезијемја након SAH појачава рана мождана оштећења и олакшава дејство механизмима настанка одложеног можданог оштећења. Све ово је довело до покушаја терапијске примене интравенског магнезијума. Даване су различите дозе магнезијума али заједничко је што је увек циљ био супранормалан ниво магнезијума у крви. Више студија су добиле статистички значајно смањење одложене церебралне исхемије и лошег исхода [69,70]. Проблем са овим студијама је био у великим методолошким варијацијама и немогућности других истраживача да понове овакве резултате. Велика контролисана, рандомизован студија Wong et al. из 2010 није добила значајан утицај магнезијума на исход што је донекле смањило ентузијазам за овај

вид терапије [30,71]. Ипак магнезијум овим није избачен из протокола за лечење SAH већ се чекају нове студије које ће решити недоумице и поставити одговарајуће смернице.

1.9.2. Не медикаментозне терапијске мере

У ове мере спадају:

1. Хемодинамска терапија
2. Балон ангиопластика
3. Интраартеријско давање вазодилататора

Хемодинамска терапија, позната као 3Х (хемодилуција, хипертензија и хиперволемија) је деценијама основна терапијска мера код развоја симптоматског вазоспазма и одложене церебралне исхемије и за циљ је имала повећење церебралне перфузије [1-7,11]. Иако су студије које доказују позитиван ефекат биле слабог нивоа доказа и махом ретроспективне ова терапија се користила свуда у свету док се нису појавила истраживања која су показала да хемодилуција испод одређеног нивоа не повећава довод кисеоника у мозак него га чак и смањује док је хиперволемија повезана са већим процентом компликација као што су мождани едем, конгестивна срчана инсуфицијенција и респираторна

инсуфицијенција [30,52,72,73]. Хипертензија је доказала терапијску ефикасност у већем броју студија иако циљни ниво још увек није договорен те је уз еуволемичку остала део протокола за лечење одложене церебралне исхемије [30].

Балон ангиопластика је метода којом се код одређеног броја пацијената може повећати проток у спастичном можданом крвном суду. Једна студија је показала смањење церебралне исхемије након терапијске балон ангиопластике али без сличних позитивних резултата код превентивне примене [74].

Интраартеријско давање вазодилататора (нимодипин, никардипин) према налазима више студија може да смањи вазоспазам и величину церебралне исхемије [30,58,75]. Ипак ови подаци су добијени из мањих, најчешће ретроспективних студија. Зато су потребне велике проспективне студије да дају коначан одговор.

1.10. Предиктори церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода лечења

Различити фактори који би могли да у статистички значајној мери предвиде могућност тешких невролошких компликација субарахноидног крварења били су до сада предмет бројних истраживања. Резултати су дефинисали више могућих предвиђајућих фактора али је за многе општи консензус изостао, те су због тога неопходна даља истраживања [76,77]. Способност предвиђања церебралне исхемије и вазоспазма би била моћан алат у руци сваког неуроинтензивисте. Код

пацијената где модел предвиђања показује повишен ризик раније би почела и била агресивнија примена свих терапијски мера док би код оних са мањим ризиком применили умерени опсег терапије и мониторинга што би значајно смањило учесталост компликација терапије вазоспазма и одложене исхемије, као и редуковало укупне трошкове лечења [27]. Предиктори који би имали највећу корист за пацијента су они који се могу брзо и често одредити, нису инвазивни и не захтевају велике трошкове.

Варијабле које према резултатима појединих студија могу да предвиде појаву церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода можемо поделити на 1. Променљиве и 2. Непроменљиве

Променљиве су:

1. Хипонатремија
2. Хипомагнезијемија
3. Леукоцитоза и остали чиниоци системског инфламаторног одговора
4. Тромбоцитопенија
5. Повишена телесна температура
6. Хипергликемија

Непроменљиве су:

1. Године

2. Артеријска хипертензија
3. Пушење
4. Неуролошки статус на пријему
5. Величина крварења на КТ

1.10.1. Промењљиви предиктори церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода лечења

1. Хипонатремија

Хипонатремија се јавља код 30% до 50% пацијената са субарахноидалним крварењем [30,78,79]. Етиологија ове хипонатремије још није потпуно јасна али се сматра да највероватније настаје услед оштећења хипоталамуса након SAH. Ово оштећење доводи до Синдрома неодговарајуће секреције антидиуретског хормона (SIADH) или до Можданог синдрома губитка натријума (CSWS) који је проузрокован повећаним лучењем атријалног натриуретског пептида, можданог натриуретског пептида, адренотумескулна или норадреналина [34,80,81]. Без обзира на узрок хипонатремија може да погорша неуролошко стање пацијента након SAH и да лоше утиче на морбидитет и морталитет [36,81,82]. У превенцији и терапији хипонатремије користе се више медикамената као што су кортикостероиди –

хидрокортизон и флуидрокортизон као и антагониста вазопресинских рецептора – conivaptan [30].

Утицај хипонатремије на појаву церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода лечења је био предмет више истраживања. Прве студије као Hasan et al. из 1990 су показале значајну везу са настанком церебралне исхемије док су неке касније као Qureshi et al. из 2002 и Wartenberg et al. из 2006 показале одсуство утицаја [39,79,83]. Ипак последњих година су добијени нови резултати (Chandy et al. and Zheng et al.) који указују на значајан потенцијал хипонатремије у предвиђању ризика од неуролошких компликација и лошег исхода лечења [61,80,81,84]. Међутим очигледно је да нема консензуса у научној заједници око овог питања те су због тога неопходне нове студије и нови резултати .

2. Хипомагнезијемија

Хипомагнезијемија се јавља код 38% пацијената са SAH и повезана је са настанком одложене церебралне исхемије и лошег исхода према подацима из велике студије van den Bergh et al. из 2003 [68]. Ови подаци су покренули многе студије које су се бавиле терапијском применом интравенског магнезијума док је

могућа предиктивна улога хипомагнезије помало занемарена у даљим истраживањима. Студија Collignon et al из 2004 је показала одсуство везе нивоа магнезијума у крви са симптоматским вазоспазмом и лошим исходом али су Mahdi et al. 2008 и Saleh et al. 2010 добили значајну везу између хипомагнезије и лошег исхода лечења [61,85,86]. Нема дилеме да је хипомагнезија чешће него што се раније сматрало присутна код пацијената са SAH и да контрола нивоа магнезијума у крви мора постати део стандардног протокола лечења ових пацијената.

3. Леукоцитоза и остали чиниоци системског инфламаторног одговора

Траума организма која настаје након субарахноидалног крварења се не испољава само локалним инфламаторним одговором већ постоји и изражен системски инфламаторни одговор који утиче на развој и величину одложене церебралне исхемије [87,88]. Неке студије су показале јасан скок Интерлеукина 6 и Ц-реактивног протеина у првим данима након крварења уз статистички значајну везу већег скока вредности и церебралне исхемије [87]. Друга истраживања су показала значајнију повезаност одржавања увећаног нивоа инфламаторних маркера са настанком неуролошких компликација након SAH [88]. Леукоцитоза је први маркер системског инфламаторног одговора који је повезан са предвиђањем настанка церебралног вазоспазма у студији McGirt et al. из 2003 и чија је вредност до сада потврђена у више различитих истраживања [89-91]. Остало је отворено питање

броја леукоцита који је сигнификантан и временског интервала у току првих 10 дана од руптуре анеуризме када је скок леукоцита повезан са вазоспазмом и церебралном исхемијом.

4. Тромбоцитопенија

Повећана потрошња тромбоцита код пацијената са неуролошким компликацијама након SAH није изненађење и на ову могућност указују различити клинички и експериментални подаци. Пад у броју тромбоцита и могућност предвиђања церебраног вазоспазма био је предмет више студија. Добијени резултати су показали да постоји значајна корелација са вазоспазмом и церебралном исхемијом [90,92]. Нове студије и мета анализе ће показати колики однос најнижи ниво/ниво тромбоцита на пријему има праву предиктивну вредност.

5 . Повишена телесна температура

Повишена телесна температура представља чест налаз код пацијената у неуролошкој интензивној терапији. Ово је очекивано с обзиром на снагу системског инфламаторног одговора и многобројна потенцијална запаљенска жаришта. Ипак тек након резултата студије Oliveira-Filho et al. из 2001 јавила су се озбиљна размишљања о могућој предиктивној вредности повишене телесне температуре

код пацијената са SAH [93]. Неколико истраживања током наредних година која су тражила праве предикторе за вазоспазам и лош исход лечења су потврдила потенцијал повишене телесне температуре [90,94,95]. Ови резултати су подстакли посебне студије које су покушале да испитају утицај стриктне контроле телесне температуре на појаву неуролошких компликација и лош исход лечења [96]. Значајна питања која су остала нерешена у досадашњим истраживањима су разлике у предиктивној вредности неинфективне и инфективне фебрилности као и гранична температура која би имала највећи статистички значај што отвара потребу за даља истраживања.

6. Хипергликемија

Хипергликемија представља доста чест налаз приликом иницијалне евалуације пацијената са SAH [30]. Више студија је испитивало повезаност хипергликемије и лошег исхода и добило значајну корелацију вредности нивоа гликемије првог дана по пријему са исходом лечења [97,98]. Студија Badjatia et al. из 2005 је показала да средњи ниво гликемије током првих 14 дана од руптуре може да укаже на повећани ризик од симптоматског вазоспазма [99]. Опсег вредности гликемије који би био најбезбеднији за пацијенте са субарахноидалним крварењем представља још увек предмет широке расправе између заговорника „либералног“ и „стриктног“ режима контроле. Оних неколико студија које су испитивале ниво гликемије добиле су контрадикторне резултате а и групе пацијената нису биле одговарајуће за

њихову успоредбу [30]. Будуће мултицентричне, контролисане студије би требале да својим резултатима допринесу стварању одговарајућих препорука.

1.10.2. Непроменљиви предиктори церебралног вазоспазма одложене исхемије и лошег исхода

Године пацијента, пушење, артеријска хипертензија, неуролошки статус на пријему и величина крварења на КТ представљају варијабле чија је снажна веза са лошим исходом позната већ дуже време. Повезаност са настанком вазоспазма и одложене исхемије је доказана у више студија и то првенствено код лошијег неуролошког статуса на пријему (WFNS скор IV и V) и већег интракранијалног крварења (Fisher III и IV) [1-3,30,49]. Неке од ових варијабли су постале и део предиктивних модела [97].

Ипак ови предиктори су више општег типа и сами не могу са великом сигурношћу указати на пацијенте са повећаним ризиком од компликација.

1.11. Исход лечења

Морбидитет и морталитет након анеуризматског субарахноидалног крварења је упркос напретку савремених метода лечења и даље веома висок. Различите епидемиолошке студије су испитивале ове податке а резултати се веома разликују у односу на поједине земље. Стопа морталитета се креће од 8% до 67%. Ипак неки просек у развијеним земљама представља 27% у Јапану, 32% у САД и око 43% у Европи. Пацијенти са SAH су током деценија постали све старији што негативно делује на исход лечења. [2,100]. Пацијенти који су преживели SAH имају општу стопу смртности већу од опште популације [101]. Процент преживелих који остају трајно зависни од других се креће од 8% до 20% зависно од земље [100].

Многе студије су показале висок проценат когнитивног дисбаланса, поремећај памћења, депресију, смањену интелигенцију и тешкоће у психосоцијалном функционисању чак и код оних чији је неуролошки и физиолошки опоравак процењен као одличан [2,10,102,103] Иако се когнитивне функције поправљају након 1 године, општа когнитивна слабост је и даље присутна код око 20% пацијената што доводи до лошијег функционалног опоравка и слабијег квалитета живота [2,103] . Когнитивни дефицит се код ових пацијената састоји од честих поремећаја расположења, опште слабости, поремећаја сна и памћења [10]. Истраживање Scharbrodt et al. које је преко 5 година пратило пацијенте са субарахноидалним крварењем показало је да преко 65 % пацијената процењених

са 5 на GOS скали има проблем социјалног функционисања и одређени поремећај општег здравственог стања [104]. Даља истраживања су неопходна да би се потпуно разумели узроци когнитивног и функционалног дефицита након SAH као и праве методе које ће омогућити потпуни опоравак интелектуалног и функционалног потенцијала.

У циљу одређивања исхода лечења пацијената са анеуризматским SAH користи се више међународних скала али Glasgow Outcome scale (GOS) има примат у већини студија [1-4,105,106]. Ова скала је иницијално створена а и сада се првенствено користи за процену опоравка пацијената након трауматског оштећења мозга [105] Исход лецења се најчешће одређује након 3, 6 или 12 месеци од трауме. Након прве евалуације примене GOS скале уведена је проширена – еGOS скала да би се исправила неодговарајућа сензитивност за мале али клинички релевантне промене у исходу лечења [106]. Више студија је потврдило умерен али видљив пораст сензитивности еGOS скале у односу на класичну GOS скалу.

Проширена GOS скала се састоји из 8 категорија:

1. Смртни исход
2. Вегетативно стање пацијента без могућности опоравка
3. Озбиљно тешко оштећење пацијента
4. Умерено тешко оштећење пацијента
5. Лошији, умерен опоравак пацијента
6. Умерен опоравак пацијента

7. Дobar опoрaвaк пaцијeнтa

8. Oдличaн опoрaвaк пaцијeнтa

Резултaт нa скaли сe дoбијa применoм нeпoсреднoг или тeлeфонскoг структурнoг интeрвјуa сa пaцијeнтoм или нeпoсредним старaтeљeм [105-108]

Oгpaничeњe oвe мeтoдe:

Нeмoгућнoст рeгистрoвaњa финих прoмeнa у функциoналнoм статусу пaцијeнтa штo дoвoди дo тoгa дa пaцијeнт мoжe дoживeти јасaн нaпрeдaк али нe прoмeни кaтeгoрију GOS или eGOS скaлe. Сaмa скaлa јe и oсмeшљeнa дa прeдстaви исхoд лeчeњa и oмoгући успoрeдбу рeзултaтa a нe дa oписујe пoјeдинaчнe дисфункцијe [109].

Иaкo јe GOS скaлa ширoкo прихвaћeнa у студијaмa кoјe сe бaвe исхoдoм лeчeњa aнeуризмaтскoг SAH пoтрeбa зa увoђeњeм нoвe скaлe кoјa би бoљe oписaлa тoк oпoрaвкa и финe нијaнсe функциoналнoг исхoдa стaлнo јe присутнa. Сaлa кoјa би пoкрилa свe вaријaцијe вeрoвaтнo нијe ни мoгућa али сe зaтo стaлнo тeстирaју нoвe скaлe у oднoсу нa GOS.

Disability Rating scale (DRS) јe јeднa oд скaлa кoјe су пoкaзaлe дoбрe рeзултaтe у прoцeни тoкa и исхoдa лeчeњa пaцијeнтa сa тpaумaтским oштeћeњeм мoзгa и дaнaс сe свe вишe кoристи и кoд пaцијeнтa сa SAH [110]. Oнa нaм oмoгућујe oдгoвaрaјућe прaћeњe вaријaцијa у тoкy кoмплeтнoг oпoрaвкa и сeнзитивнијa јe oд GOS и eGOS скaлe зa прeлaскe пaцијeнтa из јeднe у другу кaтeгoрију тoкoм

рехабилитације [111]. DRS скала се састоји из 8 категорија које су део 4 главна нивоа опоравка:

1. Свест, оријентација и одговор,
2. Когнитивне способности за основну бригу о себи
3. Дневна зависност за туђом негом и помоћи
4. Психолошки и социјални опоравак [111]

Ограничења у примени ове скале настају због немогућности откривања дубине когнитивног поремећаја као и специфичних функционалних и социјалних ограничења на крају рехабилитационог процеса.

2. Циљ и хипотезе студије

2.1. Циљ истраживања

1. Испитати повезаности различитих манифестација акутног метаболичког дисбаланса као што су хипонатремија, хипомагнезијемија, хиперхолестеролемија, хипергликемија, леукоцитоза и повишена телесна температура неинфективног порекла са:

- настанком церебралног вазоспазма доказаног на КТ ангиографији, односно церебралне исхемије видљиве на КТ мозга.

- са лошим функционалним исходом лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-4 на проширеној GOS скали).

2. Испитати постојање позитивне корелације између вазоспазма доказаног на КТ ангиографији, односно КТ знакова церебралне исхемије и лошег функционалног исхода лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-4 на проширеној GOS скали).

2.2. Радне хипотезе

А. Повезаност хипонатремије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом је значајна.

Б. Повезаност хипомагнезијемије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом је значајна.

В. Повезаност хиперхолестеролемије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом је значајна.

Г. Повезаност хипергликемије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом је значајна.

Д. Корелација фебрилности не инфективног порекла настале између 4 и 9 дана од руптуре анеуризме са вазоспазмом доказаним на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом лечења је значајна.

Ђ. Повезаност леукоцитозе неинфективног порекла са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом је значајна.

Е. Корелација вазоспазма на КТ ангиографији са лошијим функционалним исходом је значајна.

Ж. Корелација знакова церебралне исхемије на КТ са лошијим функционалним исходом је значајна.

3. Испитаници и метод

Сprovedено је клиничко проспективно истраживање типа случаја и контроле. Истраживање је рађено у Ургентном центру, Неурохируршкој клиници и Клиници за анестезију и интензивну терапију Клиничког центра Војводине у периоду од 1. маја 2011. године до 1. маја 2013 године и обухватило је групу од 54 пацијента. За истраживање је добијено одобрење Етичког одбора Клиничког центра Војводине.

Серију случајева су чинили сви пацијенти од 18 до 75 година са дијагностикованим анеуризматским субарахноидалним крварењем WFNS скорa I - IV примљени у Клинички центар Војводине у року од 72 сата од пуцања анеуризме. Пацијенти су посебно праћени до краја десетог дана од момента пуцања анеуризме и током тог периода су вођене белешке о кретањима вредности студијских варијабли. Праћење пацијената је завршено након 6 месеца од дана крварења када је преко Disability Rating скале и проширене Glasgow outcome скале дефинисан функционални исход лечења.

3.1. Студијске варијабле

Независне (узрочне) варијабле су: 1. Хипонатремија 2. Хиперхолестеролемија
3. Хипомагнезијемија 4. Хипергликемија 5. Повишена телесна температура
6. Леукоцитоза 7. Вазоспазам видљив на КТ ангиографији 8. КТ знаци
церебралне исхемије

Хипонатремија представља ниво натријума у крви мањи од 135 ммол/л, добијен из минимално једног узорка крви .

Хипомагезијемија представља ниво магнезијума у крви мањи од 0,72 ммол/л, добијен из минимално једног узорка крви.

Хипергликемија представља ниво глукозе у крви већи од 7 ммол/л ,одређен на апарату“ Глукохемотест“ према правилима произвођача.

Хиперхолестеролемија представља ниво укупног холестерола у крви већи од 5,2 ммол/л.

Хипертермија неинфективног порекла представља скок телесне температуре изнад 37,7°С минимално 2 сата дневно, измерен преко мануелних живиних топломера.

Леукоцитоза неинфективног порекла представља ниво леукоцита у крви већи од 12 x 10⁹/л, одређен из венске крви пацијента на апарату «Beckman Coulter» према упутствима произвођача.

Ниво натријума и магнезијума анализиран је из венске крви пацијента на апаратима „electrolyte analyzer“ и „ILAB aries“ према упутствима произвођача.

Зависне (исходне) варијабле су: 1. Церебрални вазоспазам видљив на КТ ангиографији 2. КТ знаци церебралне исхемије 3. Лош функционални исход лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-4 на проширеној GOS скали).

Присуство церебралног вазоспазма односно церебралне исхемије верификовано је радиолошким дијагностичким методама компјутеризоване томографије - КТ и компјутеризоване томографске ангиографије – КТА. Снимање је урађено на апарату „Siemens Somatom 128 Slice Scan“. Опис резултата је сачињен од стране

неурорадиолога који ни на један начин није био укључен у припрему и извршење студије.

3.2. Критеријуми за укључивање и искључивање

Критеријуми за укључивање у студију су били:

- Особа мушког или женског пола од 18 до 75 година живота
- Пацијенти са руптурираном интракранијалном анеуризмом, доказаном са компјутеризованом томографијом (КТ) мозга и ангиографском компјутеризованом томографијом (КТА).
- Стање пацијента на пријему, пре и после неурохируршке или неурорадиолошке интервенције по класификацији Светског удружења неурохирурга (WFNS) од I до IV
- Пацијент са субарахноидалним крварењем видљивим на КТ снимку мозга и класификованим према Фишеровој скали од 2 до 4
- Пацијент примљен у КЦ Војводине у року од 72 сата од момента руптуре интракранијалне анеуризме
- Потписан Информисани пристанак од стране пацијента или његовог/њеног законског заступника

Критеријуми за искључивање из студије:

- Пацијент са субарахноидалном хеморагијом које није проузрокована руптуром интракранијалне анеуризме (на пример трауматска субарахноидална хеморагија)
- Пацијент са присутним интравентрикуларним или интрацеребралним крварењем, без видљивог субарахноидалног крварења на КТ снимцима мозга.
- Присуство на пријему у болницу церебралног вазоспазма који се приказује на КТ ангиографским снимцима
- Пацијент код којег се десила значајна компликација током неурохируршке или неурорадиолошке интервенције (масивно крварење, оклузија артерије, велики инфаркт мозга који је већи од 1/3 територије исхрањености васуларне територије), као и погоршање стања болесника по WFNS скали на V постпроцедурално.
- Пацијент са узнапредовалом јетреном инсуфицијенцијом.
- Пацијент са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом.
- Пацијент са тешком или нестабилном удруженом болешћу (примери: сигнификантни неуролошки дефицит од раније, малигна болест, хематолошка болест, психијатријска болест).
- Значајна бубрежна болест, код које је креатинин из плазме изнад 200 ммол/л – лабораторијски резултати из крви која је узета на пријему пацијента.
- Пацијент који је алкохоличар или зависник од опојних дрога.

3.3. ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА

Након узимања података (анамнеза), комплетног физичког и неуролошког прегледа, узимања узорка крви, електрокардиограма (ЕКГ), прегледа мозга компјутеризованом томографијом (КТ) као и снимања крвних судова мозга истом методом (КТА), пацијенти који задовољавају дефинисане критеријуме за укључивање и који су потписали Информисани пристанак укључени су у студију.

Током лечења пацијентима је одређиван ниво магнезијума, гликемије, леукоцита, натријума и укупног холестерола у крви. Гликемија у крви је одређивана два пута дневно (ујутро и увече) . У случају гликемије изнад 7 ммол/л мерења су вршена четири пута дневно. Одређивање броја леукоцита, величине гликемије и нивоа натријума односно магнезијума у крви је примењивано до десетог дана од дана руптуре церебралне анеуризме. Током овог студијског периода одређен је и ниво осмоларности серума и урина пацијената, што је било од посебног значаја у случајевима присутне хипонатремије .

Редовно, на 2 сата минимум, свим пацијентима је контролисана телесна температура. Одговарајуће узорковање телесних течности ради откривања могућег жаришта инфекције је рађено према постојећим протоколима Јединице за интензивну терапију и Неурохируршке клинике. Код пацијената где је добијен позитиван налаз на бактерије или гљивице леукоцитоза односно фебрилност су сматране инфективног порекла.

Паралелно са лабораторијским мерењима, код пацијента који нису на механичкој вентилацији плућа уз континуирану седацију рађен је чешћи неуролошки преглед лекара специјалисте анестезиолога или неурохирурга (сваких 6 сати) помоћу модификоване Glasgow coma скале и забележен тренутни неуролошки статус.

У случају погоршања клиничког неуролошког статуса сваки пацијент је послат на контролно снимање мозга компјутеризованом томографијом са и без контрастног средства (КТ и КТА). Погоршањем клиничког неуролошког статуса пацијента смо сматрали свако смањење по модификованој Glasgow coma скали за 2 или више поена. Контролно КТ снимање мозга је такође рађено ако клинички симптоми и знаци указују на одложену церебралну исхемију (психомоторни немир, конфузија, хемипареза, дисфазација, поспаност, главобоља). Код пацијената на механичкој вентилацији плућа и континуираној седацији одлука о контролном КТ снимању мозга била је предмет свакодневних консултација ординирајућег неурохирурга и интензивисте. Пре доношења одлуке долазило је до временски одговарајућег исључења континуиране седације по протоколу Јединице за интензивну терапију и заједничке процене неуролошког статуса пацијента.

КТ ангиографија мозга је урађена код сваког учесника студије деветог дана од руптуре анеуризме без обзира на неуролошки статус. Изузетак представљају пацијенти где је због значајног погоршања неуролошког статуса КТ и КТА преглед урађен пре 9 дана од руптуре . Присуство вазоспазма на КТ ангиографији односно знакова исхемије мозга на КТ мозга било је одређено од стране неурорадиолога

који није укључен у студију према тачно одређеној и доказаној радиолошкој методологији.

3.4. Одређивање исхода лечења

Други део овог истраживања је представљало одређивање функционалног исхода лечења након 6 месеци од руптуре анеуризме. Исход лечења је одређен након телефонског интервјуа истраживача са пацијентом или заступником пацијента. Истраживач је након добијања одговора на већи број питања јасно дефинисаних у литератури одредио број од 1 до 30 на Disability Rating скали односно од 1 до 8 проширеној GOS скали којим дефинише функционални исход лечења.

Телефонски разговор је увек водио сам истраживач а интервју је рађен искључиво са пацијентом или ако неуролошки статус пацијента то онемогућава онда особом из његове најближе околине која живи у истом стамбеном објекту и непосредно и континуирано се стара о најосновнијим животним потребама пацијента (исхрана, хигијена, физиолошке потребе и друго). Питања у току телефонског разговора су обухватила сва релевантна подручја:

1. Основни неуролошки статус (да ли је свестан, оријентисан, извршава налоге, вокализује, отвара очи).

2. Независност унутар места становања (облачење, лична хигијена, самостално узимање хране и јављање на телефон и друго).
3. Независност ван места становања (основна куповина, повремено самостално кориштење јавног превоза или таксија и друго)
4. Посао (могућност наставка претходног посла истим капацитетом, постојање смањене или изгубљене радне способности)
5. Активности одмора и разоноде (могућности су исте као пре болести или смањене)
6. Однос са породицом и пријатељима (нагле промене расположења, узнемиреност, ирационални напади беса, депресија и друго)
7. Хроничне последице болести које утичу на дотадашњи квалитет живота (главобоља, вртоглавица, осетљивост на светлост или буку, лошије памћење, проблеми са концентрацијом и друго)

3.5. Статистичка обрада података

Величина потребног узорка је одређена преко анализе повезаности дихотомних независних варијабли (хипонатремија, хипомагнезијемија, хиперхолестеролемија, вазоспазам доказан на КТА, знаци церебралне исхемије на КТ) са дихотомним зависним варијаблама (вазоспазам доказан на КТА, знаци церебралне исхемије на КТ, лошији исход лечења) применом χ квадрат теста. Статистички значајну

разлику за параметријска обележја нормалне расподеле анализирали смо преко Студентовог т теста , а преко Mann-Whitney теста за обележја без нормалне расподеле. За анализу статистички значајне разлике за не параметријске податке применили смо χ^2 квадрат тест. Направљен је посебан модел бинарне логистичке регресије да би показао могућност статистички значајног утицаја независних варијабли на зависну варијаблу вазоспазам (има,нема) односно исхемију мозга на КТ (да,не). У случајевима када је вероватноћа да је нулта хипотеза тачна једнака или мања од 5% ($p \leq 0,05$) разлика је прихваћена као статистички значајна, а када је једнака или мања од 1% ($p \leq 0.01$) сматрали смо високо статистички значајном. За статистичку обраду података кориштен је програм СПСС 20.0. Подаци су приказани табеларно и графички.

4. Резултати

4.1 Утицај на церебрални вазоспазам

У студији је обухваћено 54 пацијента са субарахноидалним крварењем анеуризматског порекла. Церебрални вазоспазам видљив на КТ ангиографији 9 дана од руптуре представља једну од 3 исходне варијабле присутне у студији. У групи 1 смо имали 29 пацијената са доказаним вазоспазмом на КТА док се у групи 2 налазе 25 пацијената без вазоспазма.

Табела 3. Демографске специфичности, неуролошки статус и основне карактеристике анеуризме

Варијабле	Вазоспазам	Без вазоспазма	р вредност
Пол мушки/ женски	12 17	11 14	р = 0.84
Године	53.3 ± 9.2	55.4 ± 10.6	р = 0.57
место анеуризме предња/ задња (б)	26 3	21 4	р = 0.53
Дан пријема од руптуре	1.66 ± 0.86	1.52 ± 0.71	р = 0.66
WFNS скор на пријему	2.14 ± 1.22	1.68 ± 0.98	р=0.19
Крварење у коморе да / не (б)	14 15	5 20	р= 0.03

Подаци су изражени као бројеви или средња вредност ± стандардна девијација

Од варијабли приказаних у Табели 3. само је крварење у коморама показало статистички значајну разлику и расподели између 2 студијске групе.

У Табели 4. смо приказали утицај постојећих морбидитета и штетних навика пацијената из студијске групе на настанак церебралног вазоспазма. Показало се

да пушење, хипертензија, хиперлиппротеинемија и присуство SAH у породици немају утицај на настанак вазоспазма.

Табела 4. Постојећи морбидитети и штетне навике

Варијабле	Вазоспазам	Без вазоспазма	р вредност
Пушење да / не (б)	22. 7	14. 11	р=0.12
HTA. да / не (б)	18 11	11. 14	р=0.18
HLP. да / не (б)	6 23	7 18	р= 0.53
SAH у породици да / не (б)	10 19	9 16	р = 0.90

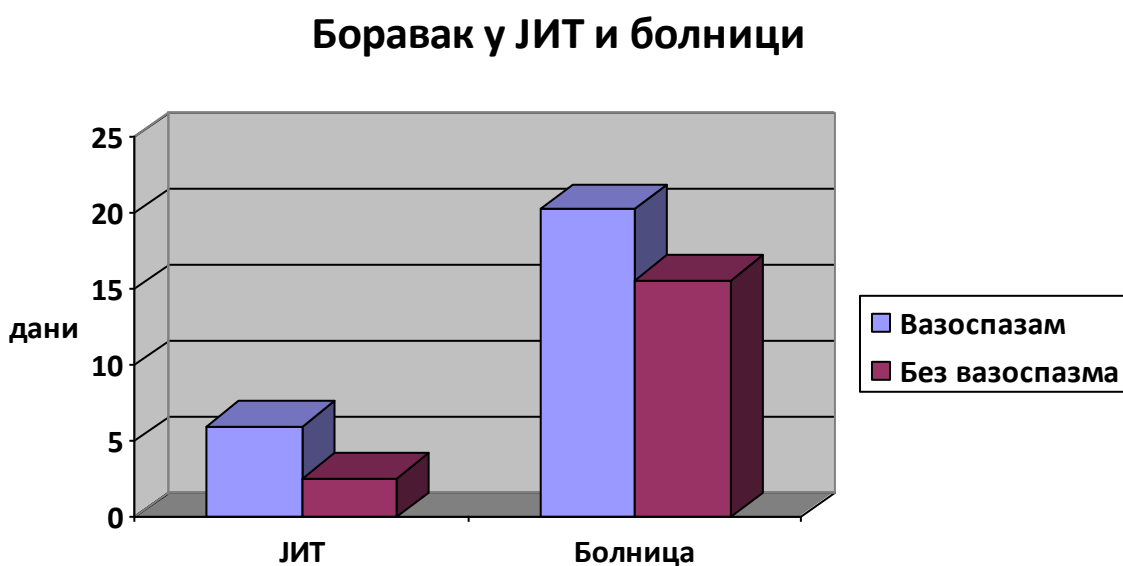
Подаци су изражени као бројеви

Од 54 пацијента обухваћених студијом код 24 је урађено неурохируршко оперативно затварање анеуризматског проширења, док је код 18 пацијената анеуризма затворена ендоваскуларном методом. У случају 12 пацијената место и карактеристике анеуризме нису дозволили интервентни третман.

Нимодипин смо користили у код 27 (13 у једној а 14 у другој групи) пацијената у континуираној инфузији у трајању од 10 до 14 дана и није добије статистички значајан утицај на варијаблу вазоспазма. Код 5 пацијената примена је прекинута након 1 до 3 дана због артеријске хипотензије. Интравенски нимодипин је једино доступан у нашој земљи.

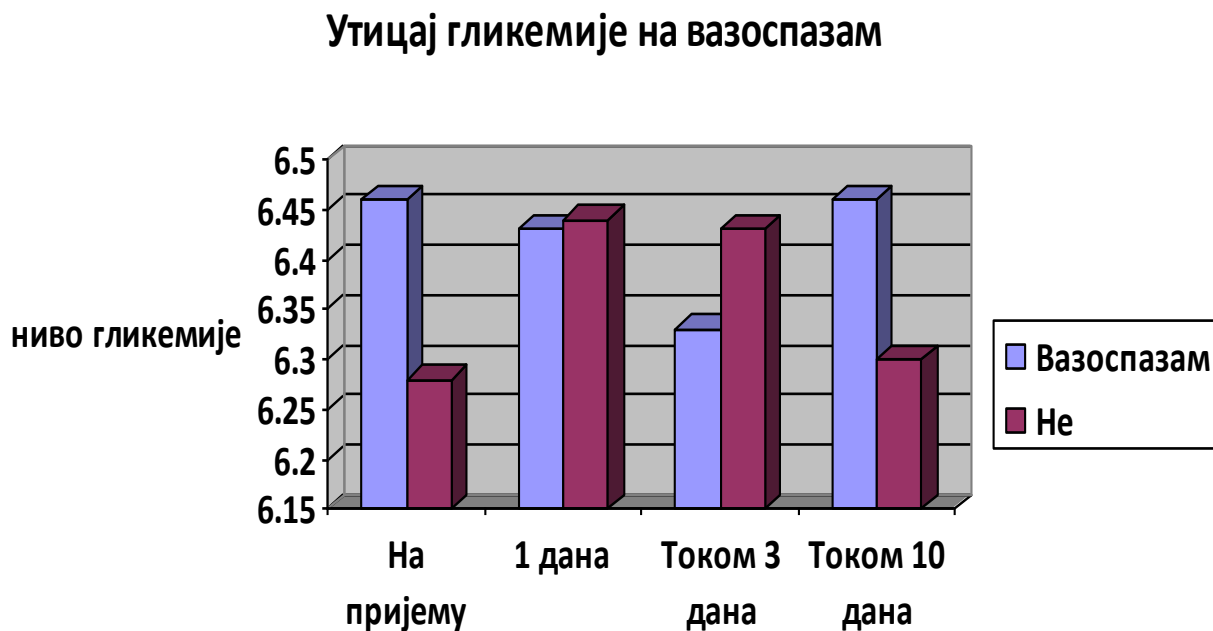
У групи пацијената са церебралним вазоспазмом добили смо статистички значајно дужи боравак у Јединици интензивне терапије ($p = 0,01$) и болници ($p = 0,01$) у односу на групу без вазоспазма . Ове податке смо приказали на Графикону 1.

Графикон 1. Боравак у интензивној терапији и болници



На Графикону 2. показали смо утицај нивоа гликемије током 10 дана од руптуре анеуризме на настанак церебралног вазоспазма. Показало се да је средња вредност дневне гликемије током првих 10 дана статистички значајно већа у групи пацијената са вазоспазмом ($p = 0.03$).

Графикон 2. Утицај гликемије на церебрални вазоспазам



На Табели 5. приказали смо утицај фебрилности, леукоцитозе, хипонатремије, хипомагнезијемије и хиперхолестеролемије на церебрални вазоспазам.

Тестирали смо и утицај леукоцитозе настале у прва 3 дана од руптуре на појаву вазоспазма као и истоветно деловање хипонатремије између 5 и 9 дана.

Код одређивања утицаја фебрилности између 4 и 9 дана од руптуре на појаву вазоспазма студија је обухватила 50 пацијената јер су 4 имала изоловану бактерију из урина (3) и аспирата бронха (1). У анализи утицаја хипомагнезијемије укупан

број пацијената је био 50 јер је у току прикупљања података долазило до нестанка одговарајућих реагенаса у Клиничком центру Војводине. Поређење између 2 групе није показало довољно значајан утицај неке од наведених варијабли на појаву вазоспазма.

Код пацијената са хипонатремијом пратили смо централни венски притисак, као и осмоларност плазме и урина ради превенције могуће хиповолемије која би веома неповољно утицала на крајњи исход лечења. Средња вредност ЦВ притиска за прва 3 дана у групи пацијената са хипонатремијом је била 6,6 mmHg а у групи без хипонатремије 6,4 mmHg. Централни венски притисак за период од 10 дана од руптуре имао средњу вредност 6,7 mmHg у групи хипонатремије а 6,9 mmHg у групи без хипонатремије. Осмоларност плазме у групи са хипонатремијом имала је просечну вредност 296mosmol/L а у групи са нормалним натријумом 300,5mosmol/l. Осмоларност урина у групи са хипонатремијом износила је просечно 590 mosmol/l а у групи без хипонатремије 606 mosmol/l.

Табела 5. Утицај укупног холестерола, фебрилности, хипонатремије и хипомагнезијемије на појаву вазоспазма

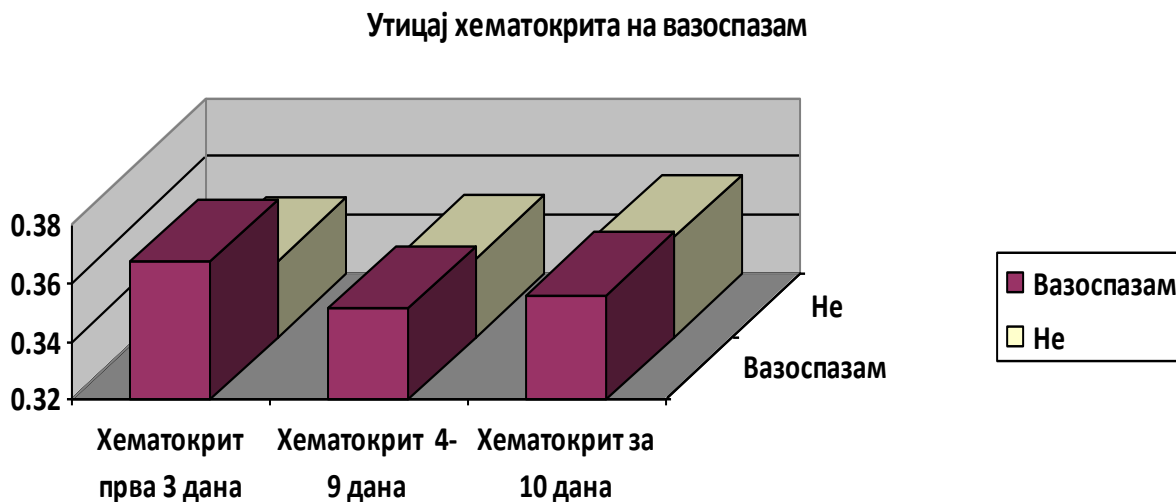
Варијабле	Вазоспазам	без вазоспазма	р вредност
Повишен холестерол да / не (б)	16 14	9 15	р = 0.24
Повишена температура да / не (б)	17 10	11 12	р = 0.28
Хипонатремија да / не (б)	13 16	8 17	р = 0.33
Хипонатремија 5 - 9 дана да / не (б)	11 18	6 19	р = 0.27
Леукоцитоза да / не (б)	17 10	12 13	р = 0.27
Леукоцитоза прва 3 дана да / не (б)	14 13	8 17	р = 0.14
Хипомагнезијемија (б)	15 10	13 12	р = 0.56

Подаци су изражени као бројеви

Током рада на студији пратили смо и дневне вредности хематокрита до 10 дана од руптуре и покушали смо да испитујући разлике између 2 студијске групе одредимо могући утицај на појаву церебралног вазоспазма. Резултати су показали одређену разлику (р = 0.08) али статистички недовољно снажну када се пореде средње

вредности хематокрита за прва 3 дана од руптуре. Поређење средњег хематокрита од 4 до 9 дана и укупне средње вредности за 10 дана није показало постојање значајније разлике. Добијене резултате приказали смо на графикону 3.

Графикон 3 Утицај вредности хематокрита на церебрални вазоспазам



Постојање довољно снажне корелације између церебралног вазоспазма доказаног на КТ ангиографији и церебралне исхемије доказане на КТ представља једно од најважнијих питања постављених у припреми ове студије.

У групи са вазоспазмом 20 пацијената је имало исхемију на КТ а 9 не.

У групи без вазоспазма 5 пацијената је имало исхемију на КТ а 20 не.

Повезаност између ових студијски варијабли је изузетно статистички значајна ($p = 0.001$) а Phi коефицијент корелације износи 0.49, што указује на постојање средње јаке корелације.

Мерење утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења показало је код обе употребљене скале статистички значајну разлику.

У групи са вазоспазмом просечан исход лечења након 6 месеци према DRS скали био је 12.28 ± 12.60 а у групи без вазоспазма 4.76 ± 8.05 ($p = 0.01$).

Исход лечења након 6 месеци према eGOS скали био је у групи са вазоспазмом 4.52 ± 2.66 док је у групи без вазоспазма исход 6.16 ± 2.11 ($p = 0.01$).

Конструисали смо и посебан модел бинарне логистичке регресије и преко њега испитали утицај независних променљивих (WFNS скор, крварење у коморама, пушење и хипертензија у анамнези, средња гликемија за 10 дана, повишена температура, леукоцитоза, хипонатремија, хипомагнезијемија, увећани холестерол и средњи хематокрит за 3 дана) на зависну променљиву церебрални вазоспазам. Ниједна од независних варијабли није показала статистички значајан утицај на настанак церебралног вазоспазма.

4.2. Утицај на церебралну исхемију видљиву на КТ

Позитиван налаз постојања церебралне исхемије верификован од стране неурорадиолога и независан од оперативног третмана добијен је код 25 пацијената, док је код 29 искључен. У Табели 6. показали смо утицај демографских карактеристика, неуролошког статуса и основних карактеристика анеуризме на настанак КТ исхемије.

Табела 6. Демографске специфичности, неуролошки статус и основне карактеристике анеуризме

Варијабле	Церебрална исхемија	Без исхемије	р вредност
Пол мушки/ женски	9 16	14 15	р = 0.36
Године	56.00 ± 9.1	53.3 ± 10.4	р = 0.32
место анеуризме предња/ задња (б)	24 31	23 6	р = 0.07
Дан пријема од руптуре (б)	1.60 ± 0.8	1.59 ± 0.71	р = 0.95
WFNS скор на пријему	2.32 ± 1.24	1.62 ± 0.94	р = 0.03
Крварење у коморе да / не (б)	11 14	8 21	р = 0.20

Подаци су изражени као бројеви или средња вредност ± стандардна девијација

У групи пацијената са церебралном исхемијом добили смо статистички значајно већи број који на WFNS скали представља неуролошки статус на пријему у болницу.

У Табели 7. смо приказали утицај постојећих морбидитета и штетних навика пацијената из студијске групе на настанак церебралне исхемије. Показало се да пушење, хиперлиппротеинемија и присуство SAH у породици немају утицај на

настанак церебралне исхемије видљиве на КТ. За разлику од корелације са вазоспазмом показало се да присуство артеријске хипертензије у анамнези значајно утиче на појаву исхемије на КТ.

Табела 7. Постојећи морбидитети и штетне навике

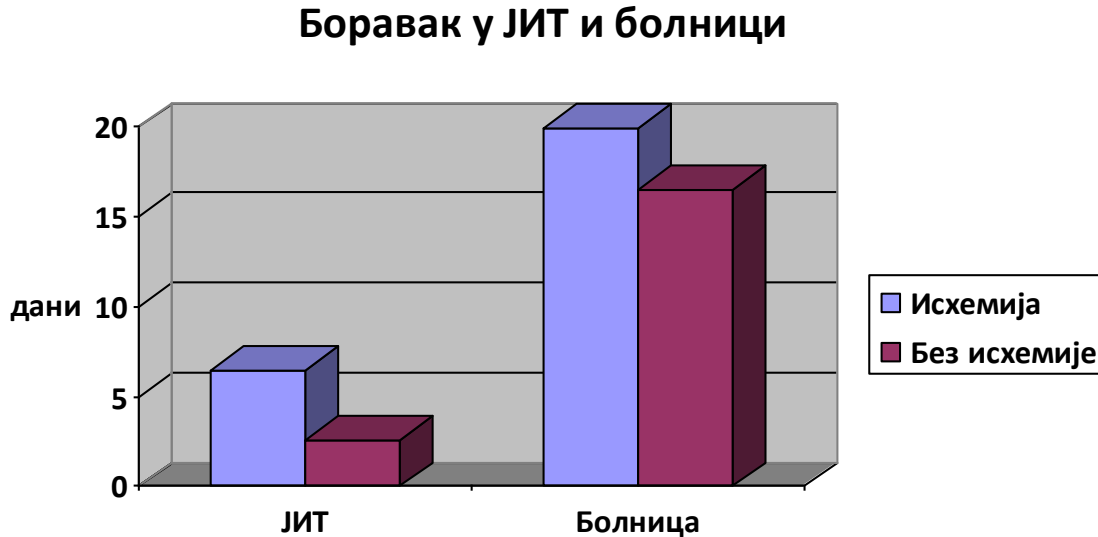
Варијабле	Исхемија	Без исхемије	р вредност
Пушење да / не	17 8	19 10	р= 0.84
НТА да / не	19 6	10 19	р=0.002
НLP да / не	8 17	6 23	р= 0.34
SAH у породици да / не	12 13	8 21	р = 0.18

Подаци су изражени као бројеви

Нимодипин смо користили у код 27 (12 у једној а 15 у другој групи) пацијената у континуираној инфузији у трајању од 10 до 14 дана и није добије статистички значајан утицај на настанак церебралне исхемије.

У групи пацијената са церебралном исхемијом добили смо статистички значајно дужи боравак у Јединици интензивне терапије ($p = 0,007$) и болници ($p = 0,03$) у односу на групу без исхемије . Ове податке смо приказали на Графикону 4

Графикон 4. Боравак у интензивној терапији и болници

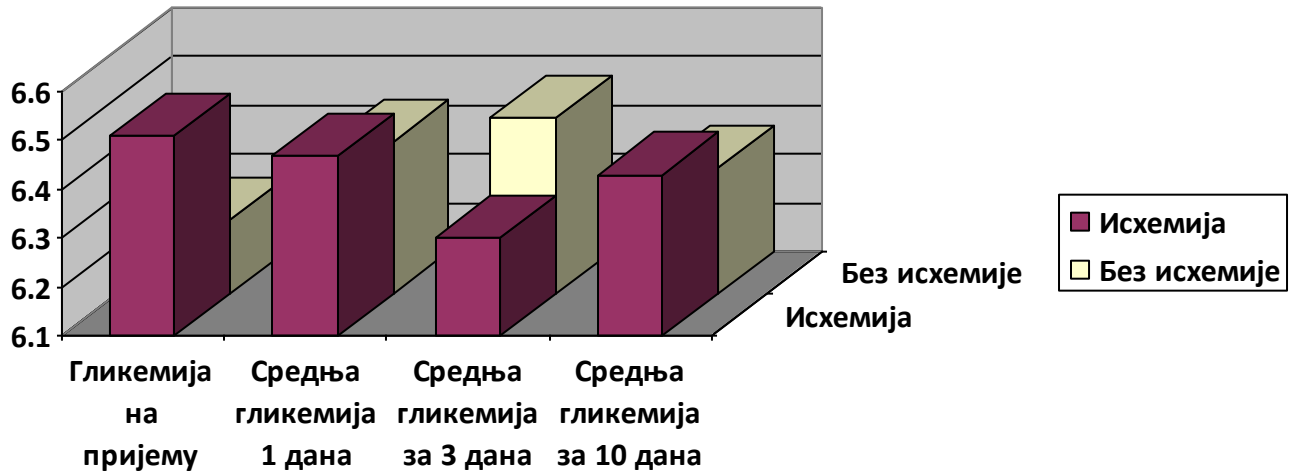


Анализирали смо и утицај артеријског притиска вишег од 180 mmHg током прва 24 сата од пријема на појаву церебралне исхемије али значајна разлика између 2 студијске групе није добијена ($p = 0,18$).

Средња вредност централног венског притиска у току прва 3 дана од руптуре у групи са исхемијом је 6,53mmHg а у групи без 7,61mmHg док је средња вредност притиска за 10 дана у групи са исхемијом 6,81mmHg а у групи без исхемије 6,70 mmHg.

На Графикону 5. показали смо утицај нивоа гликемије током 10 дана од руптуре анеуризме на појаву церебралне исхемије видљиве на КТ. За разлику од доказаног утицаја на вазоспазам код КТ исхемије нисмо добили статистички значајну разлику између 2 групе.

Графикон 5. Утицај гликемије на церебралну исхемију



На Табели 8. приказали смо утицај фебрилности, леукоцитозе, хипонатремије, хипомагнезијемије и хиперхолестеролемије на настанак церебралне исхемије. Код ових узрочних варијабли постоји одређена корелација са настанком церебралне исхемије видљиве на КТ али статистички довољно јака веза није потврђена ни у једном случају иако смо код утицаја хипонатремије и леукоцитозе имали граничне вредности p .

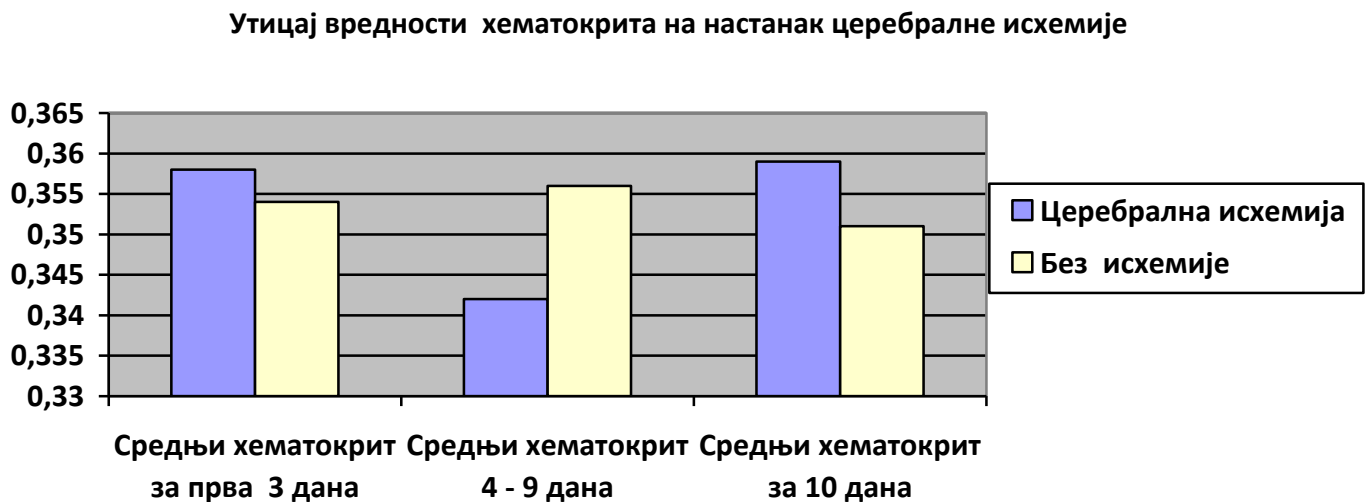
Табела 8. Утицај укупног холестерола, фебрилности, хипонатремије и хипомагнезијемије на појаву церебралне исхемије

Варијабле	Церебрална исхемија	Без церебралне исхемије	р вредност
Повишен холестерол да / не (б)	14 11	11 18	р = 0.18
Повишена температура да / не (б)	15 8	13 14	р = 0.22
Хипонатремија да / не (б)	13 12	8 21	р = 0.06
Хипонатремија 5-9 дана да / не (б)	10 15	7 22	р = 0.21
Леукоцитоза да / не (б)	17 8	12 15	р = 0.08
Леукоцитоза прва 3 дана да / не (б)	13 12	9 18	р = 0.17
Хипомагнезијемија (б)	16 9	12 13	р = 0.22

Подаци су изражени као бројеви

У току студије истраживали смо и могућу везу анемије са настанком церебралне исхемије. Ову везу смо пратили преко вредности хематокрита током првих 10 дана од руптуре. Добијене резултате смо приказали на Графикону 6.

Графикон 6. Утицај вредности хематокрита на церебралну исхемију



Није добијен статистички значајан утицај вредности хематокрита на настанак церебралне исхемије.

У групи са церебралном исхемијом 20 пацијената је имало вазоспазам а 5 није, док је у групи без церебралне исхемије 9 пацијената имало знаке церебралног вазоспазма на КТ ангиографији док код 20 тих знакова није било. Церебрални вазоспазам статистички значајно утиче на појаву церебралне исхемије ($p = 0.001$)

уз средње јак коефицијент корелације $\Phi = 0.49$

Мерење утицаја церебралне исхемије на исход лечења показало је код обе употребљене скале статистички значајну разлику.

У групи са исхемијом просечан исход лечења након 6 месеци према DRS скали био је 13.61 ± 12.85 а у групи без исхемије 5.77 ± 9.98 ($p = 0.004$).

Исход лечења након 6 месеци према eGOS скали био је у групи са исхемијом 4.13 ± 2.56 док је у групи без исхемије исход 6.09 ± 2.28 ($p = 0.005$).

Направљен је посебан модел бинарне логистичке регресије преко кога смо испитали утицај независних променљивих (WFNS скор, хипертензија у анамнези, присуство SAH у породици, вредност гликемије на пријему, повишена температура, леукоцитоза, хипонатремија, хипомагнезијемија, увећани холестерол и церебрални вазоспазам) на зависну променљиву церебралне исхемије видљиве на КТ.

Значај утицај на зависну променљиву имају **хипертензија у анамнези** ($p = 0.02$ OR = 4.32 95% CI = 1,16 - 16,01) и **церебрални вазоспазам** ($p = 0.004$ OR = 6,85 95% CI = 1,83 - 25,65)

4.3. Утицај на исход лечења

Лош исход лечења, који смо дефинисали као вредност 17- 30 на DRS скали и 1 – 4 на eGOS скали, имали смо код 11 пацијената. У 10 случајева имали смо смртни исход док су код 1 пацијента заостала озбиљна неуролошка оштећења (скор 21 на DRS скали)

Добар исход је забележен код 43 пацијента.

На табели 9 показали смо утицај демографских карактеристика, неуролошког статуса и различитих специфичности из анамнезе на лош исход лечења.

Табела 9. Демографске специфичности, неуролошки статус , постојећи морбидитети и штетне навике

Варијабле	Лош исход	Добар исход	р вредност
Пол мушки/ женски	7 4	16 27	р = 0.11
Године	57.91 ± 9.81	53.72 ± 9.76	р = 0.21
WFNS скор на пријему	2.45 ± 1.29	1.81 ± 1.07	р = 0.09
Крварење у коморе да / не (б)	5 6	14 29	р = 0.42
Пушење да / не	9 2	27 16	р = 0.23
НТА да / не	9 2	20 23	р = 0.03
SAH у породици да / не	3 8	16 27	р = 0.53

Подаци су изражени као бројеви или средња вредност ± стандардна девијација

Истраживали смо и да ли код пушења и хипертензије постоје значајне разлике у крајњем исходу лечења. Исход смо одређивали према eGOS и DRS скали. Резултате смо приказали на Табели 10.

Табела 10. Утицај пушења и артеријске хипертензије на крајњи исход

Варијабле	Пушење / Хипертензија	Без позитивне анамнезе	р вредност
Пушење DRS	9.94 ± 11.95	5.18 ± 8.18	р = 0.13
Пушење eGOS	4.94 ± 2.64	6.24 ± 1.95	р = 0.09
Хипертензија DRS	10.93 ± 12.62	5.38 ± 7.99	р = 0.25
Хипертензија eGOS	4.86 ± 2.85	5.96 ± 1.85	р = 0.30

Подаци су изражени као бројеви или средња вредност ± стандардна девијација

Показало се да не постоји значајна разлика између испитиваних група.

Интересовало нас је и да ли постоји разлика у исходу лечења пацијената зависно од методе затварања анеуризматског проширења. Показало се да између неурохируршке и неурорадиолошке технике нема значајнијих разлика у крајњем исходу лечења..

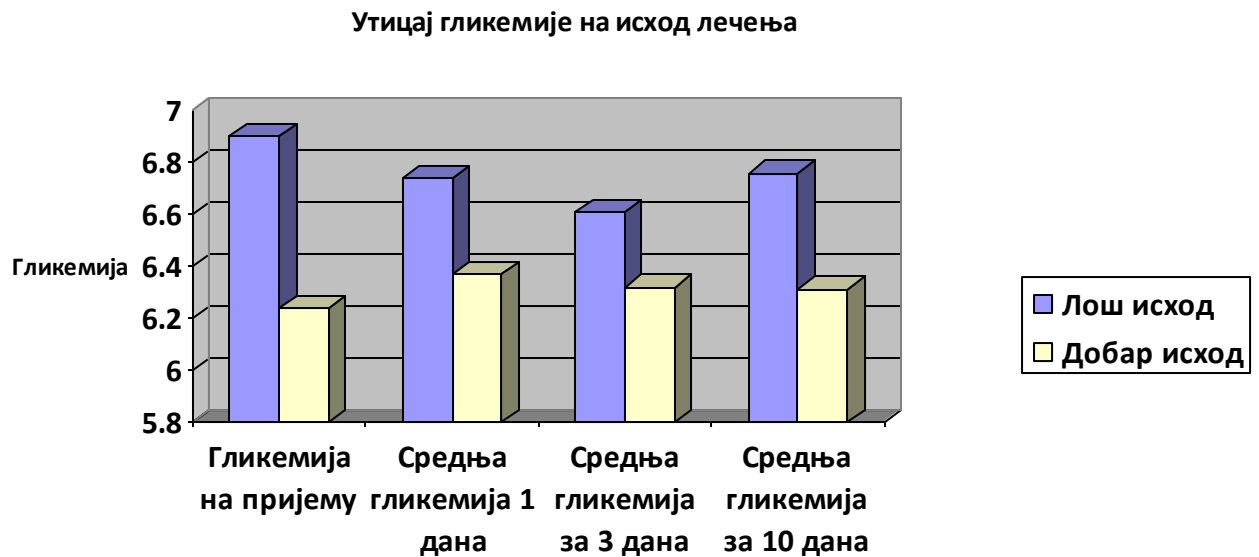
Нимодипин смо користили у код 27 пацијената али без значајнијег утицаја на лош исход лечења (р = 0.73).

Као и у претходном делу истраживања показало се да пацијенти са лошим исходом значајно дуже бораве у ЈИТ (р = 0.001) али код дужине боравка у болници таква разлика није добијена (р = 0.88).

На Графикону 7. можемо видети како се крећу вредности гликемије у групи пацијената са лошим исходом као и групи са добрим исходом. Статистички значајан утицај вредности гликемије на исход лечења није добијен иако смо у

свакој варијабли гликемије добили јасно дефинисано повећање нивоа у групи пацијената са лошим исходом лечења.

Графикон 7. Утицај гликемије на исход лечења



На Табели 11. приказали смо утицај фебрилности, леукоцитозе, хипонатремије, хипомагнијемије и хиперхолестеролемије на лош исход. Показало се да варијабла хипонатремије једина има значајан утицај на лош исход лечења.

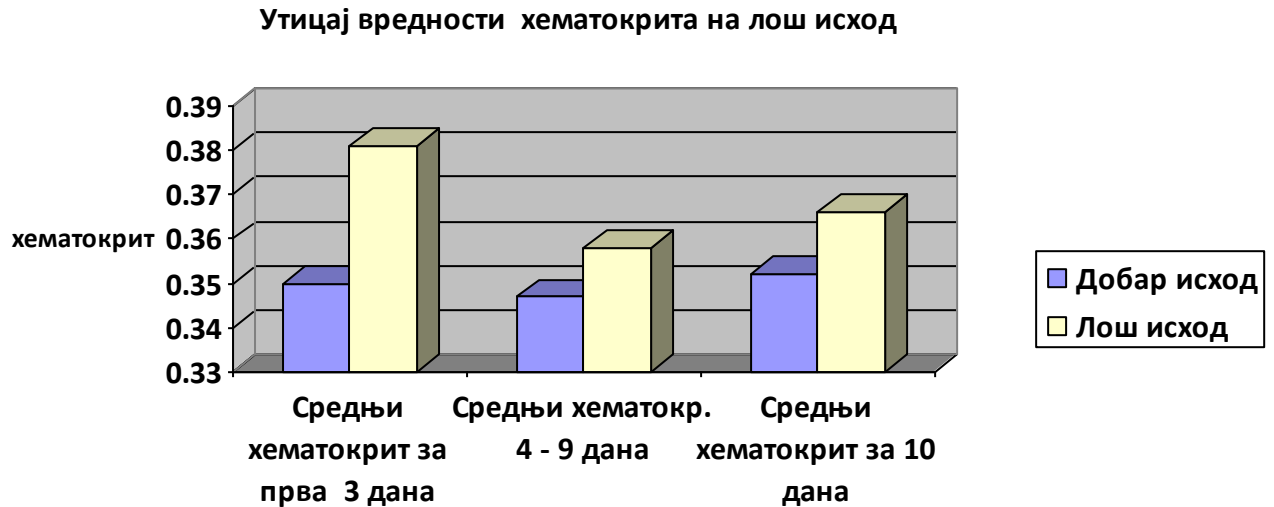
Табела 11. Утицај укупног холестерола, фебрилности, хипонатремије и хипомагнезијемије на појаву лошег исхода

Варијабле	Лош исход		Добар исход		р вредност
Повишен холестерол да / не (б)	6	5	19	24	p = 0.53
Повишена температура да / не (б)	6	4	22	18	p = 0.77
Хипонатремија да / не (б)	7	4	14	29	p = 0.04
Леукоцитоза да / не (б)	8	3	21	20	p = 0.16
Хипомагнезијемија (б)	6	5	22	17	p = 0.91

Подаци су изражени као бројеви

Истраживали смо и утицај различитих вредности хематокрита на лош исход лечења. Резултате можемо видети на графикону 8. Показало се да средња вредност хематокрита у току прва 3 дана од руптуре има статистички значајно већу вредност у групи пацијената са лошим исходом (p = 0.04).

Графикон 8. Утицај вредности хематокрита на лош исход



У Табели 12. представили смо утицај церебралног вазоспазма и церебралне исхемије видљиве на КТ на настанак лошег исхода лечења (вредност 17- 30 на DRS скали и 1 – 4 на eGOS скали). Показало се да обе варијабле имају значајан утицај,уз средње јак коефицијент корелације.

Табела 12. Утицај церебралног вазоспазма и церебралне исхемије

Варијабле	р вредност	Коефицијент корелације
Церебрални вазоспазам	$p=0.006$	Phi 0.39
Церебрална исхемија	$p=0.008$	Phi 0.37

На крају истраживања испитивали смо и разлике у исходу лечења за студијске варијабле хипонатремија, хипомагнезијемија, хиперхолестеролемија, леукоцитоза и фебрилност. Пацијенте из студије смо поделили у 2 групе, од чега у првој имамо

патолошку вредност варијабле док у другој имамо нормалну вредност. Добијене резултате смо представили у Табели 13.

Табела 13. Утицај студијски варијабли на исход лечења

Варијабле	Хипо / Хипер	Нормална вредност	р вредност
Натријум DRS	12.71 ± 13.31	6.30 ± 9.23	р = 0.04
Натријум eGOS	4.57 ± 2.92	5.73 ± 2.19	р = 0.1
Магнезијум DRS	11.00 ± 12.53	9.00 ± 10.98	р = 0.57
Магнезијум eGOS	5.14 ± 2.53	5.50 ± 5.45	р = 0.83
Холестерол DRS	8.25 ± 11.33	9.86 ± 11.64	р = 0.62
Холестерол eGOS	5.50 ± 2.52	5.86 ± 5.13	р = 0.77
Температура DRS	8.81 ± 11.09	7.65 ± 11.60	р = 0.31
Температура eGOS	5.19 ± 2.52	5.70 ± 2.61	р = 0.38
Број леукоцита DRS	10.85 ± 11.73	6.61 ± 10.22	р = 0.021
Број леукоцита eGOS	4.51 ± 2.42	5.91 ± 2.35	р = 0.023

Подаци су изражени као средња вредност ± стандардна девијација

Резултати су показали да у групи пацијената са хипонатремијом и леукоцитозом постоји статистички значајна разлика у исходу лечења који је добијен 6 месеци након руптуре церебралне анеуризме.

5. Дискусија

Истраживање је трајало 2 године и обухватило је 54 пацијента са анеуризматским субарахноидалним крварењем. За време његовог трајања испитали смо повезаност већег броја узрочних (независних) варијабли са настанком последичних (зависних) варијабли – церебрални вазоспазам видљив на КТА, церебрална исхемија видљива на КТ и лош исход лечења. Сваки резултат који би показао статистички значајан утицај било које независне варијабле омогућио би напредак у протоколу лечења пацијената са анеуризматским субарахноидалним крварењем и смањио морбидитет и морталитет.

- **Године**

У студијској групи имали смо 42% мушкараца и 58% жена. У важећим студијама већ деценијама постоји већи проценат жена са SAH али тај однос полако пада са 1.60 у ранијим истраживањима на 1.25 пута већи број оболелих жена у односу на мушкарце према последњим подацима [2,3]. Овај однос је у нашој студији 1.37 и не разликује се превише од светских кретања. Што се тиче повезаности пола са зависним варијаблама ту нисмо имали статистички значајан резултат иако смо приметили да у групи са лошим исходом постоји неочекивано више мушкараца. Ово се разликује од резултата студије Jonston et al. где је добијена већа стопа морталитета код жена за 62% у односу на мушкарце [9].

Просек година пацијената укључених у студију је 54.98. Ова вредност се уклапа у светске податке где је врх учесталости SAH око 55 године живота [3,14]. Значајна

разлика у просечној старости пацијената који су имали церебрални вазоспазам, церебралну исхемију или лош исход и оних који нису у нашој студији није добијена. Ово се може објаснити просеком година у свакој од група далеко мањим од границе од 60 година коју је Lanzino у својој студији добио да доводи до повећања морбидитета и морталитета [112].

- **Пушење и артеријска хипертензија**

Већ смо у уводу напоменули да пушење и артеријска хипертензија представљају факторе ризика за настанак субарахноидалног крварења. Осим тога повезани су са чешћим неуролошким компликацијама и лошијим исходом лечења [1-3,7,55,113,114]. У студији Lasner et al. добијен је позитиван утицај пушења на церебрални вазоспазам на нешто већем броју пацијената од ове студије али ми те резултате нисмо поновили иако смо код вазоспазма и лошег исхода видели јасну разлику између група [113].

Велика студија Rosengart et al. из 2007 која је обухватила 3567 пацијената показала је да постојање артеријске хипертензије пре пуцања анеуризме представља јасан ризик за крајњи опоравак пацијента [114]. У нашој студији артеријска хипертензија је дефинисана као постојање терапије за исту пре руптуре анеуризме дуже од 3 месеца. Добијени резултати су у великој мери сагласни са наведеним истраживањем јер је добијена статистички значајна веза артеријске хипертензије са церебралном исхемијом и лошим исходом лечења. Осим тога хипертензија је и у регресионом моделу показала снажан утицај на церебралну исхемију. Ово додатно повећава њену предиктивну вредност код пацијената са SAH. Показало се

да разлика у просечном исходу лечења између пацијената са хипертензијом и без хипертензије није значајна што нас и није толико изненадило јер се нијансе у крајњем опоравку пацијента тешко могу повезати са постојањем артеријске хипертензије за разлику од неуролошких компликација као што је церебрална исхемија и последичног лошег исхода. Добијени резултати могу да унапреде протокол лечења SAH тиме што ће већ на пријему указати на пацијенте са већим ризиком од неуролошких компликација и лошег исхода лечења.

- **Наследни фактор и место руптуре**

Код 7-20% пацијената са SAH постоје анеуризматске промене и код чланова фамилије у првом и другом колелу [4,6,7]. Под утицајем овога истраживали смо учесталост SAH у породици код пацијената укључених у студију. Податке смо добили од самих пацијената или најближих чланова породице. Дobili смо да 35% пацијената зна за мождано крварење могуће анеуризматског порекла код блиске родбине у крвном сродству. Ово је већи проценат од релевантних студија. Ипак морамо се унапред оградити да ови подаци нису могли бити проверени на одговарајући начин и да је њихова тачност у великој мери упитна. SAH у породици у нашој студији није показао значајнију везу са настанком церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода.

Више студија је показало да руптура анеуризме на крвним судовима задње мождане циркулације чешће доводи до лошег исхода [1-3,7-9,114]. Резултати нашег истраживања нису могли да потврде ово, првенствено због малог броја

пацијената са анеуризмом у задњој циркулацији. Ипак 13,5 % од укупног броја пацијената јесте проценат веома близак подацима из литературе [2 - 4].

- **Неуролошки статус и крварење у коморе**

Неуролошки статус пацијента на пријему у болницу и величина субарахноидалног крварења на иницијалној КТ представљају променљиве које у више студија имају снажну корелацију са повећаним морбидитетом и морталитетом након SAH [1 – 3, 7,31,114-116]. За неуролошки статус на пријему у болницу представљен преко WFNS скале постоје и студије као Hirai et al. које не виде значајнију разлику у исходу између појединих степена скале [117]. У нашој студији добили смо статистички значајну везу неуролошког статуса на пријему дефинисаног преко WFNS скале са настанком церебралне исхемије на КТ и јасну али недовољно снажну повезаност са церебралним вазоспазмом и лошим исходом. Разлог за делимичан недостатак снажне везе би се могао пронаћи у дизајну студије који је пре почетка из истраживања елиминисао пацијенте са неуролошким статусом V на WFNS скали. Да су и ови пацијенти укључени у студију веза са све 3 зависне варијабле би највероватније била статистички значајна.

Као параметар величине субарахноидалног крварења ми смо узели присуство или одсуство интракоморског крварења и покушали смо да откријемо повезаност са зависним варијаблама. Интракоморско крварење представља озбиљну компликацију SAH и према литератури јавља се у 10% до 45% случајева [118,119]. Код нас било је 35 % пацијената са интракоморским крварењем. Показало се током наше студије да интракоморско крварење значајно делује једино на појаву

церебралног вазоспазма. Одсуство утицаја на церебралну исхемију и лош исход могло би се објаснити постојањем већег процента пацијената са малом количином крви у коморама у односу на релевантне студије као што је Rosen et al. Ова диспропорција је настала услед мањег броја пацијената укључених у студију, одсуства квантификовања величине крварења у дизајну студије и примарног искључивања пацијената са неуролошким статусом V на WFNS скали.

- **Третман анеуризме и улога нимодипина**

Метода коначног затварања анеуризматског проширења која доминира у овој студији јесте неурохируршки оперативни захват са 44%. Ендоваскуларни третман је примењен код 34% пацијената, док је 22% лечено конзервативним мерама због специфичности места и врсте анеуризматског проширења. Проценти из студије се не разликују много нашег претходног истраживања [44]. Процент ендоваскуларног третмана је у порасту у свету већ годинама, нарочито после резултата студије Molineux et al. У нашој болници економски и организациони услови не дозвољавају његов већи пораст [42]. Ипак резултати ове студије нису показали значајнију разлику између неурохируршке и ендоваскуларне групе. Из ових података можемо закључити да обе методе имају своје место у лечењу SAH и да је протокол који садржи заједничку процену неурохирурга и неурорадиолога одговарајућој методи интервенције златни стандард.

Нимодипин у таблетарном облику већ дужи низ година представља део стандардног терапијског протокола SAH [2,30]. Велика Cochrane анализа из 2007 коју је спровео Dorhout Mees са сарадницима показала је јасан утицај оралног

нимодипина на смањење ризика од развоја секундарне исхемије и лошег исхода [59]. Интравенски нимодипин је у овој анализи био примењен код знатно мањег броја пацијента што је морало утицати да резултат буде без статистичког значаја. Kronvall је са сарадницима поредио орално и интравенски дат нимодипин код 106 пацијената са SAH и није добио значајнију разлику у крајњем исходу лечења и настанку секундарне церебралне исхемије [59]. Нимодипин у таблетама није регистрован у Србији те смо у студији користили интравенски облик. Терапијска примена нимодипина је у Клиничком центру Војводине започета током 2010 године и још увек није ушла у стандардни протокол за SAH што је довело до тога да само 50% пацијената укључених у студију прима нимодипин. Осим тога употреба нимодипина је у 75 % случајева трајала 10 дана иако произвођач Bayer у свом упутству препоручује трајање терапије од 14 дана. Разлог за ово представља заједнички став колегијума Неурохируршке клинике. Имајући у виду све претходно наведено резултат који смо добили, где значајан утицај нимодипина на зависне варијабле није добијен, није био изненађење. Надамо се да ће у будућности доћи до регистарције нимодипина у таблетама а до тада ми настављамо његову интравенску примену.

У студији смо доказали значајно дужи боравак у јединици интензивне терапије и болници за пацијенте који су имали церебрални вазоспазам и церебралну исхемију. Јасан је ефекат на повећање трошкова лечења али не треба заборавити ни индиректан утицај на друге пацијенте због потенцијалне заузетости болничких капацитета. Овим се поново показује неопходност сталног усавршавања превентивних мера јер је касније лечење компликација праћено истовременим смањењем успеха а повећањем трошкова.

- **Хипергликемија**

Хипергликемија представља честу појаву на пријему у болницу након руптуре церебралне анеуризме [30]. Разлоге за њен настанак можемо наћи у заједничком деловању повећаног одговора на стрес и инфламаторног одговора као и дисфункцији хипоталамуса [121]. Студија Alberti et al. из 2000 године је међу првима указала на корелацију хипергликемије на пријему са лошим исходом код пацијената са SAH [122]. Ово је подстакло рад на другим студијама где су једне потврдиле ове резултате а код других мултиваријантне регресионе анализе нису показале одговарајућу корелацију [30,97,99,123].

Мета анализа на укупно 2164 пацијента коју је урадио Kruyt са сарадницима показала је код 69% пацијената на пријему у болницу хипергликемију што је 3 пута повећало шансу за лош исход лечења [98]. Хипергликемију, вредност глукозе у крви већу од 7ммол/л, у нашој студији на пријему у болницу имало је 19 пацијената, односно 35 % , што представља скоро двоструко мање од резултата Kruyta и сарадника. Поредeћи гликемију на пријему и средњу вредност 1 дана нисмо добили статистички значајну разлику између групе пацијената са вазоспазмом, исхемијом или лошим исходом и групе без патолошке вредности. Резултати су увек били већи у групи са патолошком вредношћу зависне варијабле али без довољне значајности. Разлоге за ово одступање од релевантних студија можемо пронаћи у дизајну саме студије јер је наша серија пацијената релативно мала а пацијенти најтежег неуролошког статуса (ниво V на WFNS скали) нису ни укључени. Ово није случај са светским студијама јер неке од њих већином садрже пацијенте нивоа IV и V на WFNS скали. Треба посебно нагласити да средња

вредност гликемије на пријему у нашој студији не прелази 7ммол/л за разлику од мета анализе 3373 пацијента од стране Kruyta и сарадника где она износи 9,3ммол/л. На овакав резултат су свакако утицали горе наведени разлози. Студије Frontera et al. и Badjatia et al. су показале значајну корелацију средње вредности гликемије у току 10 до 14 дана од руптуре са појавом симптоматског вазоспазма и одложене церебралне исхемије [99,123]. Мултиваријабилна регресиона анализа није у овим студијама показала значајну везу гликемије на пријему са симптоматским вазоспазмом. Наши резултати су показали статистички значајну повезаност средње гликемије током 10 дана од руптуре са настанком церебралног вазоспазма видљивог на КТ ангиографији. Статистички значајна корелација са исхемијом и лошим исходом није добијена али су измерене вредности гликемије видљиво веће у групи са патолошком вредности зависне варијабле. Разлике у величини серије и дизајну студије не дозвољавају нам потпуно поређење са релевантним студијама али ипак јасно доказују потребу за честим одређивањем нивоа гликемије током првих 10 – 14 дана јер сваки средњи резултат преко 7 ммол/л у нашој болници указује на повишени ризик од неуролошких компликација и последично лошијег опоравка.

Постојање снажне везе перзистирајуће хипергликемије у прве 2 недеље од руптуре са симптоматским вазоспазмом и лошим исходом говори о њеној вишеструко негативној улози која се испољава деловањем на развој одложене церебралне исхемије и олакшавањем преласка реверзибилне исхемије у иререверзибилни инфаркт мозга. Студије као што је Naidech et al. које су стриктном контролом гликемије, унутар опсега 4,5 – 6,3 ммол/л покушале да утичу на развој компликација и коначан исход добиле су управо супротне резултате [30,124]. Због

свега овога консензус препорука панела експерата из области неуроинтензивне терапије који је одржан у октобру 2010 јесте да ниво гликемије пацијената са SAH треба одржавати испод 10ммол/л. Средња вредност гликемије у резултатима наше студије није прешла 7ммол/л што показује да се ове препоруке у Клиничком центру Војводине поштују.

- **Хиперхолестеролемија**

Дилема око позитивног ефекта терапије симвастатинима на смањење неуролошких компликација и лошег исхода подстакла нас је да у овој студији проверимо инциденцу хиперхолестеролемије код пацијената са SAH и њену могућу предиктивну вредност [30]. Студија Saleh et al. је показала корелацију хиперхолестеролемије са лошијим исходом док је Sasani доказао њену повезаност код зечева са настанком церебралног вазоспазма [61,66]. У нашој студији повишену вредност укупног холестерола добили смо код 46% пацијената . Добијени резултати ипак нису потврдили статистички значајну повезаност хиперхолестеролемије са исходним варијаблама, мада је у свакој од анализа постојала јасна разлика између 2 групе. Објашњење би се могло као у претходним случајевима пронаћи у релативно малом узорку као и дизајну студије који искључује најтеже пацијенте. Добијени подаци не оспоравају потребу за мерењем укупног холестерола код пацијената са SAH јер подаци указују да већина пре саме болести није била свесна постојања хиперхолестеролемије што значи да би већ у периоду рехабилитације требало започети комплетно испитивање липидног статуса и терапијским мерама спречити негативни утицај на опоравак или

евентуални поновни настанак болести. Што се тиче употребе статина од пријема у болницу надамо се да ће мултицентрична STASH студија која је у току дати прави одговор на ово питање.

- **Хипонатремија**

Хипонатремија након руптуре церебралне анеуризме представља релативно честу компликацију која се према литератури јавља код 28 - 55 % пацијената са SAH [78, 79,125]. Резултати наше студије показују сличне тенденције јер смо имали 38 % пацијената са хипонатремијом. Овде постоји значајно преклапање са нашом ретроспективном студијом из 2010 године где смо имали 39% оваквих пацијената [81]. Код 2 пацијента имали смо вредност натријума нижу од 130 ммол/л. Овај пад у вредности није ишао испод 128 ммол/л и трајао је укупно 2 дана. У терапији ових пацијената није примењиван флудрокортизон ацетат. Иако дијагностика узрока хипонатремије није била циљ ове студије, резултати средњих вредности централног венског притиска и осмоларности плазме и урина указују на Мождани синдром губитка натријума (CSWS) као највероватнији узрок, али не може се искључити ни одређени утицај Синдрома неодговарајуће секреције антидиуретског хормона (SIADH) . Важан корак који би помогао у постављању дијагнозе а који технички није био доступан у нашој болници већим делом времена трајања студије јесте одређивање концентрације натријума у урину. Аутори као Sterns сматрају да између ова 2 синдрома нема праве разлике и да их можемо посматрати као један [126]. Код наших пацијената са хипонатремијом вршили смо додатне процене волемичке према ЦВ притиску, осмоларности плазме и урина и дневном билансу течности и према томе кориговали количину и тип уноса. Корекција инфузионе

терапије, благи хипертони раствори (1,5%) и додаток соли у исхрани били су довољни да хипонатремија испод 135 ммол/л не траје дуже од 2 дана. Минимална разлика средње вредности ЦВ притиска односно осмоларности плазме и урина између групе са хипонатремијом и групе са нормонатремијом показују да је није било разлике у дневном билансу течности између група.

Предмет нашег истраживања била је пре свега могућа улога хипонатремије у предвиђању настанка церебралног вазоспазма, церебралне исхемије и лошег исхода. Ране студије почетком деведесетих година показале су да постоји јасна корелација али радови Qureshi et al. из 2002 и Wartenberg et al. из 2006 нису могли да потврде везу [39,79,83]. Ово је довело до пада интересовања за предиктивну вредност хипонатремије. Последњих година резултати студија Chandy et al., Zheng et al., Ramachandraiah et al. поново враћају актуелност овом питању [80,84,127]. Резултати наше студије су показали недостатак повезаности хипонатремије са церебралним вазоспазмом, гранично снажну статистичку везу са церебралном исхемијом и статистички значајан утицај на настанак лошег исхода. У групи пацијената са хипонатремијом имали смо статистички значајно лошији исход лечења према DRS скали док је на eGOS скали тај однос био на граници, али без довољне статистичке снаге. Када анализирамо утицај на вазоспазам добијена недовољна сигнификантност се може тумачити методологијом доказивања вазоспазма који за разлику од нас студије Chandy et al. и Qureshi et al. одређују мерењем церебралног протока транскранијалним доплером. У нашој студији из 2011 године где смо добили позитивну корелацију хипонатремије и вазоспазма сам термин се односио на клиничке симптоме одложене церебралне исхемије [81]. Као што ћемо видети у даљој дискусији церебрални вазоспазам не корелира

у потпуности са клиничким и КТ знацима церебралне исхемије што нам објашњава разлику у повезаности хипонатремије са зависним варијаблама. Када смо поредили време настанка хипонатремије и церебралног вазоспазма, односно церебралне исхемије нисмо добили значајнију корелацију. Ово се разликује од студије Ramachandraiah et al. из 2012 где је вршено поређење хипонатремије са вазоспазмом видљивим на ДСА и КТА и добијен временски моменат где пад натријума претходи настанку вазоспазма. Нешто другачији дизајн ове студије где је као хипонатремија осим пада вредности испод 135 ммол/л узиман и пад за 4 ммол/л у односу на пријемну вредност може бити разлог оваквих резултата. У нашим резултатима пад натријума између 7 и 10 дана, када смо и доказали највећи проценат неуролошких компликација, није значајније утицао на зависне варијабле. Значајна разлика у исходу лечења према DRS скали потврђује резултате студије Saleh et al. и наше студије из 2011 године. Одређене разлике у резултатима студије из 2011 и садашње можемо објаснити присуством пацијената V нивоа на WFNS скали у студији из 2011 године. Иако модел регресионе анализе није показао довољно јак утицај хипонатремије на зависне варијабле, граничан утицај хипонатремије на церебралну исхемију и статистички значајан утицај на настанак лошег исхода показују да употребна вредност хипонатремије у превенцији компликација SAH свакако постоји и да је осим примене терапијских мера код ових пацијената неопходно започети одговарајуће мере интензивне терапије које би утицале на смањење морбидитета и морталитета.

- **Хипомагнезијемија**

Студије van den Bergh et al. из 2003 и 2005 године су изазвале малу револуцију у лечењу анеуризматског SAH. Прва студија 2003 је показала повезаност хипомагнезијемије са одложеном церебралном исхемијом и функционалним исходом, док је друга из 2005 указала на могућност статистички значајног дејства супранормалног нивоа магнезијума (1.0 – 2.0 ммол/л) изазваног континуираном инфузијом магнезијум-сулфата током 14 дана од руптуре на смањење одложене церебралне исхемије и лошег исхода [69,70]. У будућности, само неке студије су добиле сличне резултате, што је утицало на напуштање супранормалног нивоа магнезијума као терапијског циља. Задатак наше студије је био да провери проценат пацијената са SAH који имају хипомагнезијемију у раном временском периоду након руптуре и могућност да се тиме предвиди настанак неуролошких компликација и лошег исхода лечења. Процент пацијената са хипомагнезијемијом код нас износи 56% што представља више од студије van den Bergh et al. где тај проценат износи 38%, Collignon et al. са 32 % и студије Zeinali et al. где износи 22% [69,85,86]. Током овог истраживања хипомагнезијемија у прва 72 сата од руптуре као ни између 4 и 9 дана није показала значајнију корелацију са појавом церебралног вазоспазма, исхемије и лошег исхода. Овакви резултати се разликују од студије van den Bergh et al, Mahdi et al, и Saleh et al, али се слажу са подацима које је добио Collignon сарадницима [61,69,85,86]. Због резултата који се међусобно искључују али и чињенице да ниједна од студија где убрајамо и нашу нема узорак већи од 128 пацијената коначан закључак о предиктивној вредности хипомагнезијемије се не може донети. Велики проценат хипомагнезијемије у студији

доказао је неопходност редовног праћења нивоа магнезијума непосредно након руптуре анеуризме и корекције патолошких вредности. Одговор на питање да ли хипомагнезијемија може указати на повећани ризик од неуролошких компликација и лошег исхода мораће дати нове контролисане студије.

- **Леукоцитоза**

Анализа параметара системског инфламаторног одговора код пацијената са SAH и његовог утицаја на појаву симптоматског вазоспазма и лошег исхода коју је спровела McMahon са сарадницима 2008 године показала је снажну корелацију, посебно када се пореде параметри SIRS прва 4 дана од руптуре [88]. Повезаност појединих параметара запаљења са одложеном церебралном исхемијом показују резултати студије Dhar et al. из 2008 године. Наш циљ је био да истражимо могућу везу леукоцитозе као једног од знакова запаљења са појавом церебралног вазоспазма, исхемије и лошег исхода. Повезаност леукоцитозе са симптоматским вазоспазмом потврдиле су студије McGirt et al. из 2003 Choi et al. из 2007. и Van Assche et al. из 2006 године али могући утицај на коначан исход није довољно истражен [89 - 91]. За разлику од ових студија где је граница леукоцитозе била 15×10^9 ми смо нашу поставили на 12×10^9 зато што ова вредност представља границу код дијагностике SIRS. Због тога проценат пацијената са леукоцитозом у студији износи 55%. Према нашим резултатима постоји одређена веза леукоцитозе са церебралним вазоспазмом, церебралном исхемијом али та веза статистички није довољно снажна. Резултати су били слични када смо поредили леукоцитозу у прва 3 дана од руптуре са зависним варијаблима. Такође када смо

упоређивали коначан исход лечења у 2 групе добијена је значајна разлика према обе примењене скале. Наши резултати показују потенцијал границе од 12×10^9 али су потребна нова истраживања са већим пројем учесника да дају коначан одговор. Укупни подаци нам говоре да је код пацијената са SAH неопходно често одређивање броја леукоцита јер повишена вредност свакако може да укаже на оне са повећаним ризиком од неуролошких компликација и лошијег исхода лечења.

- **Повишена телесна температура**

Повишена телесна температура се јавља код 41% - 72% пацијената са SAH и обично представља део системског инфламаторног одговора не инфективног порекла [30,128]. Студије Oliveira-Filho et al. из 2001, Naidech et al. из 2007 и Douds et al. из 2012 године су показале снажну корелацију фебрилности са симптоматским вазоспазмом и лошим исходом [90,93,95,129]. Граница фебрилности у овим студијама била је између $37,5^{\circ}\text{C}$ и $38,3^{\circ}\text{C}$. Све релевантне студије које су истраживале ову тему у свом узорку нису направили јасну разлику између фебрилности инфективног и не инфективног порекла [90,93,95,128,129]. Наш циљ је био да утврдимо везу фебрилности не инфективног порекла настале између 4 и 9 дана од руптуре са зависним варијаблама јер она представља важну компоненту системског инфламаторног одговора који настаје у том периоду код пацијената са знацима одложене церебралне исхемије. Због свега тога ми смо као границу фебрилности узели $37,7^{\circ}\text{C}$, док смо редовном анализом телесних течности покушали да из анализе искључимо фебрилност инфективног порекла. Добили смо код 56% пацијената повишену температуру не инфективног порекла.

Процент у другим студијама се креће од 33% - 55% [93 - 95,129]. Наш број јесте нешто изнад података у другим студијама што се може објаснити другачијом границом фебрилности у дизајну студије. Наши резултати су показали да не постоји статистички значајна веза фебрилности не инфективног порекла са церебралним вазоспазмом, церебралном исхемијом и лошим исходом. Када смо поредили крајњи исход лечења између 2 групе за разлику од других студија нисмо добили јасну разлику. Објашњење ових разлика би се могло наћи у одсуству праве поделе фебрилности на инфективну и не инфективну у студији Douds et al. и Oliveira-Filho et al. односно другачијој методологији идентификовања фебрилности у студији Fernandez et al. и Naidech et al. [93, 95,128,129]. Број пацијената између групе са патолошким и нормалном варијаблом се ипак разликује што нам потврђује значај SIRS у развоју неуролошких компликација. Нова истраживања са новом методологијом границе и трајања фебрилности и узорком одговарајуће величине би требала довести до јасне дефиниције предиктивне улоге повишене телесне температуре.

- **Анемија**

Анемија представља релативно честу компликацију након руптуре церебралне анеуризме где се пад хемоглобина испод 10 g/dl јавља код 39% - 80 % пацијената [30,130]. Студије као Naidech et al. из 2006 и 2007 године су показале да значајну везу нижих вредности хемоглобина са настанком мозданог инфаркта и лошег исхода [131,132]. Светске препоруке за терапију SAH у највећем броју случајева препоручују ниво хематокрита између 0.30 и 0.35 те смо се због тога ми одлучили

да проверимо просечан ниво хематокрита код наших пацијената и његову могућу везу са церебралним вазоспазмом, исхемијом и лошим исходом [2,14,133].

Резултати су показали да постоји гранично снажна веза средње вредности хематокрита у току прва 3 дана од руптуре са појавом церебралног вазоспазма и лошег исхода, док је средња вредност за 10 дана слабо повезана са зависним варијаблама. Ово нам индиректно указује на умерену хемоконцентрацију током иницијалног периода лечења. Подаци из студије показују да се у групи без патошке вредности зависне варијабле средњи хематокрит налази у опсегу 0.32 – 0.35 док је у патолошкој групи вредност већином изнад 0.35. Резултати из наше болнице се тиме уклапају у важеће светске препоруке. Средња вредност хематокрита у прва 3 дана већа од 0.35 има потенцијал да укаже на пацијенте са већим ризиком од компликација. За дефинитивну проверу употребљивости ове варијабле потребне су нове и веће студије.

- **Ангиографски вазоспазам**

КТ ангиографија због своје не инвазивности и добре корелације са DSA полако преузима примат у дијагностици церебралног вазоспазма [52,54,134,135]. Она има високу специфичност и негативну предиктивну вредност од 95% до 99% што је довело до смањења примене DSA у пракси [30]. Велика консензус конференција експерата у терапији SAH из октобра 2010 је донела препоруку да се ангиографски вазоспазам не користи као исходна варијабла у будућим студијама које би се бавиле превенцијом и терапијом одложене церебралне исхемије [30,55,136]. Основни разлог за ово јесте већи број студија различитих терапијских поступака

који су успели смањити ангиографски вазоспазам али не и утицати на побољшање крајњег исхода, док су успеси у редукцији možданог инфаркта донели видљиво побољшање у крајњем исходу [30,55,136]. Ипак ове препоруке нису избрисале потребу за проучавањем ангиографског вазоспазма и његов утицаја на појаву церебралне исхемије, инфаркта и лошег исхода лечења. Студије Brown et al. из 2013 године и Crowley et al. из 2011. године су доказале снажну везу ангиографског вазоспазма и možданог инфаркта [137,138]. У нашој студији ангиографски вазоспазам доказан је код 54% пацијената. Ово се не разликује од светских резултата где се овај проценат зависно од дефиниције и методологије креће од 34% до 70% [2,30,55,136-138]. Вазоспазам је дефинисан од стране неурорадиолога као одсутан, благ, умерен и изражен [2,52,136,137]. У обради добијених резултата узели смо у обзир постојање вазоспазма једино код пацијената где је његов степен дефинисан као умерен или изражен. Код 15 пацијената, односно 28% учесника студије имали смо изражен вазоспазам док је 26% имало умерен вазоспазам. Неке од студија су ове податке приказали заједно тако да смо се могли упоредити једино са налазима студије Crowley et al. где је проценат умереног вазоспазма већи него код нас. Код наших пацијената вазоспазам смо у 17 % случајева доказали између 5 и 7 дана од руптуре, а у 3% случајева између 12 и 15 дана што доказује да је 9 дан од руптуре који је одређен за моменат евалуације статуса био прави избор. Када смо поредили повезаност ангиографског вазоспазма са настанком церебралне исхемије видљиве на КТ добили смо снажну корелацију. И регресиони модел је показао јасан утицај вазоспазма на настанак церебралне исхемије. Добијени подаци потврђују улогу артеријског сужења у настанку možдане исхемије али истовремено и велики утицај

других фактора јер 31% пацијената са вазоспазмом нема церебралну исхемију док 20% без вазоспазма има исхемију. Резултати крајњег исхода лечења који су значајно лошији у групи пацијената са доказаним вазоспазмом још једном потврђују његов утицај на морбидитет и морталитет као и потребу за редовном дијагностиком. Јасна и снажна корелација вазоспазма са дихотомном варијаблом лошег исхода појачава већ презентоване резултате. Све ово показује да КТ ангиографија иако није идеалан избор за исходну варијаблу у терапијским студијама може бити веома успешна у правовременом откривању пацијената са повишеним ризиком од настанка неуролошких компликација. Пацијент коме је доказан ангиографски вазоспазам може бити на време примљен у јединицу интензивне терапије где би се до краја 14 дана од руптуре анеуризме континуираним хемодинамским и неуролошким мониторингом али и хемодинамском терапијом деловало на спречавање настанка одложене церебралне исхемије.

- **Церебрална исхемија видљива на КТ**

Одложене церебрална исхемија (DCI) представља један од главних разлога морбидитета и морталитета након SAH. У њеној дијагностици златни стандард је и даље детаљан и чест неуролошки преглед који би омогућио откривање жаришних неуролошких испада (хемипареза, дисфазија, хемианопсија) или поремећаја стања свести за најмање 2 поена на модификованој GCS скали [1-3,30]. Овакав начин дијагностике често није одговарајући (пацијенти на механичкој вентилацији) односно правовремен. Већина студија као исход истражује DCI али управо због

наведених проблема у дефиницији неке релевантне студије које се баве SAH као што су између осталог van denBergh et al. и Juvela et al. и з 2005 године препознају церебралну исхемију видљиву на КТ као исходну варијаблу [69,136,139]. Dankbar је са сарадницима 2009 године истраживао могућности различитих КТ модалитета у дијагностици Одложене церебралне исхемије (DCI) и у свом раду добио да највећу предиктивну вредност има Перфузиона КТ - 0.88 док КТ без контраста има 0.78. Интересантно је да најмању вредност има КТ ангиографија са 0.70 [140]. Ми смо покушали да раним откривањем церебралне исхемије на КТ дефинишемо ризичне пацијенте и проверимо могућност уметања ове процедуре између 9 дана од руптуре анеуризме у део стандардног дијагностичко - терапијског протокола у нашој болници. Постојање церебралне исхемије дефинисао је ординирајући неурорадиолог који није био укључен у студију. Сви откривени случајеви задовољили су препоруке експерата са консензус конференције из октобра 2010 године [30]. Случајеве исхемије настале у року од 48 часова од интервенције на анеуризми, као и настале дејством интрапаренхимског крварења или пласирања коморског катетера нисмо узели у обзир. Релевантна светска литература препоручује за дефинитивну дијагнозу можданог инфаркта контролно КТ снимање у року од 6 недеља након SAH али наш циљ није била дијагностика можданог инфаркта већ проналажење што више фактора повезаних са одложеном церебралном исхемијом и лошим исходом [30]. Резултати нашег рада су показали присуство церебралне исхемије на КТ код 46% пацијената. Овај проценат је већи од резултата Siironena и Juvala који су имали 32% [139,141]. Ferguson је у својој мета анализи добио 26% пацијената са можданим инфарктом у узорку од 2740 пацијената са SAH [142]. Ипак специфичност његове анализе је у томе да су код

свих пацијената подаци добијени из контролног КТ снимања 6 недеља након руптуре анеуризме. Слично његовим подацима и ми смо добили статистички значајан утицај неуролошког статуса на пријему, артеријске хипертензије у анамнези и церебралног вазоспазма на настанак церебралне исхемије. Најбољи тренутак за контролно КТ снимање мора бити предмет нових истраживања али и консензуса експерата. Од наших 25 пацијената са церебралном исхемијом у 2 случаја смо исхемију доказали 7 дана од руптуре јер је дошло до клиничког погоршања, док смо у 3 случаја исхемију открили тек између 13 и 15 дана током контроле евентуалног хидроцефалуса. Због тога сматрамо да је 9 дан од руптуре добро одабран јер тада расте могућност откривања исхемије док време за примену одговарајућих терапијских мера још увек није истекло. Коначан исход лечења који је статистички значајно лошији у групи пацијената са церебралном исхемијом још једном потвђује препоруке . Добијена добра корелација ангиографског вазоспазма са церебралном исхемијом као и статистички значајно лошији коначан исход у групи пацијената са исхемијом јасно показују могућност употребе безконтрастне компјутеризоване томографије између 8 и 11 дана од руптуре у откривању пацијената са повишеним ризиком за одложену церебралну исхемију и лошији исход. Свесни смо да би контролно снимање после 6 недеља као и примена магнетне резонанце (MRI) са својим многобројним предностима појачало снагу добијених резултата али технички услови нису дозволили могућност оваквог дизајна студије.

6. Закључак

У нашој проспективној клиничкој студији испитивали смо инциденцу различитих метаболичких поремећаја код пацијената са анеуризматским SAH, као и могућност раног откривања пацијената са повишеним ризиком за морбидитет и морталитет.

Из резултата испитивања и на основу дискусије, можемо изнети следеће

закључке који осим тога представљају и одговоре на постављене радне хипотезе:

1. Утицај хипонатремије на исходне варијабле свакако постоји, без обзира што је негде статистички значајан а другде је на граници значајности. Верујемо да би већа серија пацијената јасније потврдила ове резултате.
2. Хипомагнезијемија и хиперхолестеролемија нису показале значајнију везу са исходним варијаблама и њихово рутинско одређивање ради откривања ризичних пацијената није неопходно.
3. Повезаност леукоцитозе са исходним варијаблама је довољно значајна да укаже на могућност њене примене као предиктора лошег исхода у будућности.
4. Фебрилност неинфективног порекла у нашој студији није показала јасан утицај на појаву компликација и лош исход обољења што дискредитује њену употребу у раном откривању ризичних пацијената.
5. Хипергликемија није забележена ни код једног од пацијената укључених у студију, односно средња вредност гликемије је увек била испод 7 ммол/л. Ово указује на добру регулацију гликемије код учесника студије. Да су у

студију према протоколу били укључени пацијенти са најтежим невролошким статусом (WFNS ниво V) резултати би вероватно били другачији.

6. Ангиографски доказан вазоспазам и церебрална исхемија видљива на КТ показали су међусобно статистички значајну повезаност, као и корелацију са лошим исходом лечења. Ово јасно и недвосмислено доказује њихов значај као предиктора лошег исхода и потребу да се ове дијагностичке методе рутински раде код пацијената са SAH, и у односу на налаз примени одговарајућа терапија, у циљу бољег исхода лечења.

Могуће је да се због релативно малог броја пацијената који су били укључени у ово истраживање неки утицаји метаболичког дисбаланса на исход лечења нису препознати. Годишња инциденца пацијената са SAH у КЦ Војводине али и искључивање из студије пацијената нивоа V на WFNS скали утицали су на број пацијената у овом истраживању. У будућности планирамо даље истраживање овог проблема са посебним освртом на утицај хипонатремије, леукоцитозе и хипергликемије на морбидитет и морталитет пацијената са субарахноидалним крварењем.

LITERATURA

1. Moore AJ, Newell DW eds. Neurosurgery. Springer Wien New York 2005 pp 315-332
2. E. Sander Connolly, Jr, Alejandro A. Rabinstein, J. Ricardo Carhuapoma, Colin P. Derdeyn, Jacques Dion, Randall T. Higashida, Brian L. Hoh, Catherine J. Kirkness, Andrew M. Naidech, C S. Ogilvy, Aman B. Patel, B. Gregory Thompson and Paul Vespa. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke published online May 3, 2012;
3. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med 2006;354:387-96.
4. Vulekovic P, Cigic T, Kojadinovic Z eds. Osnove neurohirurgije. Medicinski fakultet Novi Sad 2012 pp 107-114
5. Lumenta CB, Rocco CDi, Haase J, Mooij JJA eds. Neurosurgery -European Manual of Medicine. Springer Wien New York 2010 pp 183-193
6. Sindou M ed. Practical Handbook of Neurosurgery from Leading Neurosurgeons. Springer Wien New York 2009 pp 257-26537.
7. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007 Jan 27;369(9558):306-18.
8. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of computed tomography: A meta-analysis. Stroke 1996;27:625-9.

9. Jonston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1413-18.
10. Al-Khindi T, Mackdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* Aug 2010;41(8):e519-36.
11. Greenberg MS. SAH and aneurysms. In: Greenberg MS, ed. *Handbook of neurosurgery*. 5th ed. New York: Thieme Medical, 2000:754-803
12. Newfield P, Cottrell JE eds. *Handbook of Neuroanesthesia*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2007 pp143-173
13. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. Jul 12 2003;362(9378):103-10.
14. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. Aug 31 2006;355(9):928-39.
15. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38:2315.
16. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36
17. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991 Oct;84(4):277-81

18. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*.2003;23:935–941.
19. Drake CG.Report of World Federation of Neurosurgical Societies Committee on universal subarachnoid hemorrhage grading scale.*J Neurosurg* 1988;38;575-80
20. Fisher CM, Kistler JP,Davis JM.Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.*Neurosurgery* 1980;6:1-9
21. Rumbaugh CL, Wang AM, Tsai FY. Cerebral blood Flow.In: *Cerebrovascular disease. Imaging and interventional treatment options*. New York –Tokyo, Igaku- Shoin, 1995; 23 - 32.
22. Perry JJ, Stiell IG, Siviotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* Jul 18 2011;343:d4277.
23. McCormack RF,Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute – onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan?. *Acad Emerg Med*. Apr 2010;17(4): 444-51.
24. Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Tung GA,et al.Detection of intracranial aneurysms: multidetector row CT angiography compared with DSA. *Radiology* 2004;230:510-18
25. Tipper G, U-King-Im JM, Price SJ, et al. Detection and evaluation of intracranial aneurysms with 16-row multislice CT angiography. *Clin Radiol* 2005;60:565-72

26. Le Roux PD, Winn HR. Management of the ruptured aneurysm. In: Le Roux PD, Winn HR, Newell DW, eds. Management of cerebral aneurysms. Philadelphia: Saunders, 2004:303-33
27. Solenski, Nina J. MD; Haley, E. Clarke Jr MD; Kassell, Neal F. MD; Kongable, Gail RN MS; Germanson, Terry PhD; Truskowski, Laura MS; Torner, James C. PhD. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study Crit Care Med: June 1995; 23(6):1007-17
28. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI and Rosengar AJ. Early Vasospasm on Admission Angiography in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is a Predictor for In-Hospital Complications and Poor Outcome. Stroke 2004;35:2506-2511
29. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 2005;62:410-416
30. Diringier MN, Bleck TP, Hemphill CJ III, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendation from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. Neurocrit care (2011) 15:211-240
31. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable G. International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery, part 1: overall management results. J Neurosurg 1990;73:18-36.

32. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, 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;41:2391–5
33. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009;40:1963–8
34. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical Complications After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 21 (2010) 325–338
35. Behrouz R, Sullebarger JT, Malek AR. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2011; 9(3):303-307
36. Levine MJ: Critical care management of subarachnoid hemorrhage. *Curr Treat Options in Neurol* 2009, 11:126-136
37. Adams JP, Bell D, McKinlay J eds. *Neurocritical Care A Guide to Practical Management*. Springer London NewYork 2010 pp 33-43
38. Frontera JA, Parra A, Shimbo D, et al. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:71.
39. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:617.

40. Banki N, Kopelnik A, Tung P et al. Prospective analysis of prevalence, distribution and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2006; 105: 15-20
41. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* Dec 2003; 99 (6):978-85.
42. Molineux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J 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: 1267-74.
43. Marden FA, Roy SS. Endovascular management of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2005;7(3):197-209
44. Vrsajkov V, Kolak R, Uram-Benka A, Uvelin A, Kiselički J. Anesthesia, complications, and clinical outcome for ruptured intracranial aneurysms: a retrospective comparison between endovascular coiling and neurosurgical clipping. *Turk J Med Sci* 2012; 42 (3): 477-483
45. Deng J, Zhao Z, Gao G. Periprocedural complications associated with endovascular embolisation of intracranial aneurysms with matrix coils. *Singapore Med J* 2007;48:429-433

46. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y et al. Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surg Neurol* 2006; 66: 277-84.
47. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Wallace MC, Urbach D. The impact of therapeutic modality on outcomes following repair of ruptured intracranial aneurysms: an administrative data analysis. *J Neurosurg*. 2009 Oct
48. Whitfield PC, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for aneurismal subarachnoidal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD001697
49. Macdonald RL. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev* 2006; 29:179-193
50. Pluta MR, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy PR, Macdonald RL, Nishizawa S, Kasuya H, Wellman G, Keller E, Zauner A, Dorsch N, Clark J, Ono S, Kiris T, LeRoux P, Zhang JH. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009 March; 31(2): 151–158
51. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 May;3(5):256-63.
52. Alejandro A Rabinstein, Giuseppe Lanzino, Eelco F M Wijdicks. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2010; 9: 504–1950.
53. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. Clazosentan, an endothelin

receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):618-25

54. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1011–15.

55. Vergouwen MD, Ilodigwe D, MacDonald LR. Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage Contributes to Poor Outcome by Vasospasm-Dependent and -Independent Effects. *Stroke* 2011;42:924-929

56. Leng LZ, Fink ME, Iadecola C. Spreading depolarization: a possible new culprit in the delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2011 Jan;68(1):31-6

57. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):5-6

58. Castanares-Zapatero D, Hantson P. Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Annals Intens Care* 2011;1:12

59. Dorhout Mees SM, Rinkel.GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD000277

60. Wong GKC, Poon WS. The Biochemical Basis of Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors as Neuroprotective Agents in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 3186-3199
- 61..A.A.E. Saleh, M.M.A.E. Megahed & K.H. Ibrahim: Hypomagnesemia, Hyponatremia And Hypercholesterolemia On Admission As Prognostic Predictors For Patients With Subarachnoid Haemorrhage. *The Internet Journal of Interventional Medicine*. 2010 Volume 1 Number 1206(1):59–69.
62. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33(12):2950–6.
63. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, Blessing R, Alexander MJ, Graffagnino C, Warner DS, et al.: Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005, 36:2024-2026.
64. Macedo S, Aguiar V, Rosa PF, Ladeia IT, Castro YK, Ferreira LA, De Melo DR, Rezende LG. Effects of simvastatin in prevention of vasospasm in nontraumatic subarachnoid hemorrhage: preliminary data. *Crit Care*. 2009;13:P103
65. Kramer AH, Fletcher JJ. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2009;12:285–96

66. Sasani M, Yazgan B, Celebi I, Aytan N, Catalgol B, Oktenoglu T, Kaner T, Ozer NK, Ozer AF. Hypercholesterolemia increases vasospasm resulting from basilar artery subarachnoid hemorrhage in rabbits which is attenuated by Vitamin E. *Surg Neurol Int.* 2011 Mar 14;2:29
67. Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, et al. Decline in intracellular free Mg²⁺ is associated with irreversible tissue injury after brain trauma. *J Biol Chem* 1988; 263:757–61
68. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ: Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003, 52:276-281.
69. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ: Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005, 36:1011-1015
70. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, Pham, M, Tejon, JP, Eriskat J, Kunze E, Matthies C, Ernestus RI, Solymosi L: Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 2010 May;38(5): 1284-1290
71. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, Zee BC; IMASH Investigators. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke.* 2010 May;41(5):921-6

72. Velat,G.J., Kimball,M.M., Mocco,J.D., & Hoh,B.L. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature. *World Neurosurg* 2011;76: 446-454
73. Treggiari, M.M. Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care* 2011;15: 329-335
74. Zwieneberg-Lee, M. 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: 1759-1765
75. Cho, W.S. et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv. Neuroradiol* 2011; 17:169-178
76. Harrod CG, Bendok, BR, Batjer, HH. Prediction of Cerebral Vasospasm in Patients Presenting with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *Neurosurgery* 2005; 56 (4) : 633-654
77. Lazaridis C, Naval N. Risk Factors and Medical Management of Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 21 (2010) 353–364
78. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al . The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid hemorrhage. *Clin Endocrinol* 2006 64:250-4.

79. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749-56.
80. Chandy D, Sy R, Aronow W, Lee W N, Maguire G, Murali R. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology Ind.* 2006;54:273-275
81. Vrsajkov V, Jovanović G, Stanisavljević S, Uvelin A, Pantić-Vrsajkov J. Clinical and Predictive Significance of Hyponatremia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage . *Balkan Med J* 2012; 29: 243-6
82. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Hyponatremia in Critically Ill Neurological Patients .*Neurologist* 2003 ;9 (6): 290-300
83. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal SAH. *Ann Neurol* 1990;27:106-8.
84. Zheng B, Qui Y, Jin H, Wang L, Chen X, Shi C, Zhao S. A predictive value of hyponatremia for poor outcome and cerebral infarction in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(2):213-217.
85. Collignon FP, Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG 3rd, Mclelland RL. Serum magnesium levels as related to symptomatic vasospasm and outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2004;1(4):441-8.
86. Mahdi Z, Saberi H, Tabatabaei FSA, Tayebi MA, Habibi Z. Serum magnesium levels and clinical outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a study in 60 patients. *Teh*

Un Med Jour 2008;66(1):7-11.

87. Dhar R, Diring MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):404-12

88. McMahon CJ, Hopkins S, Vail A, King AT, Smith D, Illingworth KJ, Clark S, Rothwell NJ, Tyrrell PJ. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J NeuroIntervent Surg* doi:10.1136/neurintsurg-2012-010386

89. McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, Alexander MJ, Friedman AH, Laskowitz DT, Lynch JR. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Jun;98(6):1222-6.

90. Choi JH, Moon JG, Lee HK, Hwang DY, Kim CH, Choi JH. Correlation between Symptomatic Vasospasm and Leukocyte, Platelet Count Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Clinical Research. *Korean J Cerebrovasc Surg*. 2007 Jun;9(2):135-142

91. Van Assche, E.; De Deyne, C.; Schneider, I.; Vander Laenen, M.; Heylen, R. Early leukocytosis occurring after subarachnoid hemorrhage could be used as a predictor of later cerebral vasospasm: A-349. *EJA* June 2006;23: 92

92. Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, Origasa H, Endo S: Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 102:882-887, 2005

93. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*. 2001;56:1299–304.

94. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1278–80.
95. Douds GL, Tadzong B, Agarwal AD, Krishnamurthy S, Lehman EB, Cockroft KM. Influence of Fever and hospital-acquired infection on the incidence of delayed neurological deficit and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res Int*. 2012;2012:479865. doi: 10.1155/2012/479865.
96. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, Lee K, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4):696-700
97. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):832-8.
98. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:[e424–30](#)
99. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, Carter BS, Ogilvy CS, Singhal AB. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005 Jul;33(7):1603-9
100. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:635-642

101. Sherif C, Gruber A, Dorfer C, et al. Ruptured carotid artery aneurysms of the ophthalmic (C6) segment: clinical and angiographic long term follow-up of a multidisciplinary management strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1261.
102. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg* 2004; 101:402.
103. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009;65:1043-1050
104. Schardbrodt W, Stein M, Schreiber V, Boker DK, Oertel MF. The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey. *J Clin Neurosci* 2009 ;16:1409-1413
105. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
106. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:285-293
107. Weir J, Steyerberg. EW, Butcher I, Lu J, Lingsma HF, McHugh GS, Roozenbeek B, Maas AI, Murray GD. Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale? *J Neurotrauma* 2012 Jan 1;29(1):53-58

108. Pattigrew LE, Wilson JT, Teasdale GM. Reliability of ratings on the Glasgow Outcome scales from in-person and telephone structured interviews. *J Head Trauma Rehab.* 2003;18(3):252-58
109. Teasdale GM, Pattigrew LE, Wilson JT, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 1998 Aug;15(8):587-97
110. Rappaport M, Hall KM et al. Disability rating scale for severe head trauma: Coma to community. *Arch Phys Med Rehabil.* 1982;63:118-123
111. Hall K, Cope DN, Rappaport M. Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale: comparative usefulness in following recovery in traumatic head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66(1):35-37
112. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg.* 1996 Sep;85(3):410-8.
113. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT. Cigarette smoking—induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997;87(3):381-84
114. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic Factors for Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315-2321

115. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery* 2004;54:566–575
116. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery* 1997;41:140–147
117. Hirai S, Ono J, Yamaura A. Clinical grading and outcome after early surgery in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1996;39:441–446
118. Mayfrank L, Hütter BO, Kohorst Y, Kreitschmann-Andermahr I, Rohde V, Thron A, Gilsbach JM. Influence of intraventricular hemorrhage on outcome after rupture of intracranial aneurysm. *Neurosurg Rev.* 2001 Dec;24(4):185-91.
119. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, Goldenberg FD, Novakovic RL, Frank JI, Rosengart AJ. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. *J Neurosurg* 2007 Aug ;107 (2):261-265
120. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg.* 2009 Jan;110(1):58-63. doi: 10.3171/2008.7.JNS08178.

121. Kruyt ND, Biessels JG, DeVries HJ, Luitse MJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Vandertop PW, Roos YB. Hyperglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a potentially modifiable risk factor for poor outcome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 September; 30(9): 1577–1587
122. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H. Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000 Jun;102(2):78-83
123. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, Temes R, Parra A, Ostapkovich ND, Mayer SA. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke.* 2006 Jan;37(1):199-203
124. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, Afifi S, Batjer HH. Moderate Hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Apr;12(2):181-7
125. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H. Hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage--clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir (Wien).* 2010 Dec;152(12):2147-52
126. Sterns RH, Silver SM Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol.* 2008 Feb;19(2):194-6
127. Ramachandraiah V, Chandy D. Hyponatremia and Cerebrovascular Spasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Chest* 2012 ;142 (4):371A
128. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Kowalski RG, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Fever after

subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* 2007 Mar 27;68(13):1013-9.

129. Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH, Watts CM, Bleck TP. Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008 Aug;63(2):212-7

130. Sampson RT, Dhar R, Diringner MN. Factors Associated with the Development of Anemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2010 ;12(1): 4-9

131. Naidech AM, Drescher J, Ault ML, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006 Oct;59(4):775-9

132. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, Mayer SA, Commichau C. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2383-9.

133. Diringner MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):432-40

134. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K. Evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage by use of multislice computed tomographic angiography. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4):939-42

135. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, Johnson CE, Comunale JP, Sanelli P. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010

Nov;31(10):1853-60

136. Etminan N, Vergouwen MD, Macdonald RL. Angiographic vasospasm versus cerebral infarction as outcome measures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Acta Neurochir Suppl. 2013;115:33-40

137. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2011

Apr;42(4):919-23

138. Brown RJ, Kumar A, Dhar R, Sampson TR, Diringner MN. The Relationship Between Delayed Infarcts and Angiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurosurgery. 2013 Jan 10.

139. Juvela S, Siironen J, Varis J, Poussa K, Porras M. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2005 Feb;102(2):194-201

140. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. Stroke. 2009 Nov;40(11):3493-8.

141. Siironen J, Porras M, Varis J, Poussa K, Hernesniemi J, Juvela S. Early ischemic lesion on computed tomography: predictor of poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2007 Dec;107(6):1074-9

142. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2007 Apr;60(4):658-67