

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 17.10.2012 Poprawiono/Corrected: 07.12.2012 Zaakceptowano/Accepted: 10.12.2012

© Akademia Medycyny

Co anestezjolog powinien wiedzieć o krwawieniu podpajęczynówkowym

Część 1. Mokre płuca i złamane serca

What anaesthesiologist should know about subarachnoid hemorrhage

Part 1. Wet lungs and broken hearts

Agata Gradys

Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Krwawienie podpajęczynówkowe jest schorzeniem skutkującym śmiercią lub niepełnosprawnością osób nim dotkniętych. Celem przedstawionej pracy przeglądowej jest przybliżenie ugruntowanej wiedzy, wyników najnowszych badań i przyszłych kierunków dotyczących diagnostyki i terapii krwawienia podpajęczynówkowego. Część pierwsza ogniskuje się wokół objawów i diagnozy krwawienia podpajęczynówkowego oraz patomechanizmu i sposobów postępowania w przypadku występowania powikłań ogólnoustrojowych w odpowiedzi na uszkodzenie mózgu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 423-429.*

Słowa kluczowe: krwawienie podpajęczynówkowe

Abstract

Subarachnoid hemorrhage is a disease resulting in high mortality rate and disability among survivors. The aim of this review is to elucidate the basic knowledge, results of recent studies and future directions in diagnosis and management of patients with subarachnoid hemorrhage. The first part focuses on signs, symptoms and proper diagnosis of subarachnoid hemorrhage as well as pathomechanisms and therapy of organ complications in response to brain injury. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 423-429.*

Keywords: subarachnoid hemorrhage

Wstęp

Krwawienie podpajęczynówkowe występuje w populacji z częstością 2-30 na 100 tysięcy osób. W 85% przyczyną są pęknięte tętniaki tętnic mózgowych, obecne u 2% ludzi w badaniach autopsyjnych, w 10% nie stwierdza się strukturalnych przyczyn krwawienia i ten stan znany jest jako łagodne około-śródmózgowiowe krwawienie podpajęczynówkowe,

pozostałe 5% spowodowane może być malformacją tętniczo-żylną, śródściennym rozwarstwieniem tętnicy, przetoką tętniczo-żylną, zakrzepicą zatoki jamistej lub żył korowych, trombocytopenią, koagulopatią, zapaleniem naczyń, guzem mózgu, ropniem mózgu, nadciśnieniową mikroangiopatią, poporodową angiopatią mózgową, nadużywaniem kokainy. Śmiertelność zaledwie dekadę temu wynosiła 10-15% w pierwszej dobie i sięgała 50% w 30. dobie od zdarzenia [1].

Obecnie pierwszy miesiąc przeżywa 2/3 pacjentów [2], z czego zaledwie 30% powróci do dawnej aktywności życiowej, często cierpiąc z powodu zaburzeń nastroju, snu i funkcji poznawczych [3].

Objawy

Dominującym objawem jest ból głowy opisywany jako najsilniejszy w życiu, często pojawiający się w czasie wysiłku fizycznego. Towarzyszyć mu mogą światłowstręt, nudności, wymioty, drgawki, porażenie nerwu okoruchowego (najczęściej przy pękniętym tętniaku tętnicy łączącej tylnej) nerwu odwodzącego (w przypadku obrzęku mózgu), niedowład i afazja (tętniaki tętnicy środkowej mózgu), drgawki, zaburzenia świadomości aż do śpiączki. Ból głowy często z krótkotrwałą utratą przytomności jest typowy przy pęknięciu tętniaka tętnic mózgowych, w przypadku pozostałych przyczyn częściej występują objawy ogniskowe i drgawki.

Czynniki ryzyka

Czynnikiem ryzyka powstania tętniaków są nadciśnienie tętnicze, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, sympatykomimetyki, zespół Ehlersa-Danlosa, autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek. Ryzyko pęknięcia zależy od morfologii, lokalizacji, wielkości oraz warunków hemodynamicznych tętniaka. Kobiety chorują dwukrotnie częściej, szczyt występowania pękniętych tętniaków przypada na 50-60 rok życia.

Diagnostyka

Badaniem z wyboru jest badanie tomografii komputerowej (KT) głowy z oceną wielkości krwawienia w skali Fishera (tabela 1). Fisher [5], badając 47 pacjentów, u 23 zarejestrował skurcz naczyń i opóźnione niedokrwienie mózgu – wszyscy mieli czwarty stopień według skali. Ocena tomografii stanowi czynnik rokowniczy, wartość predykcyjna badania ma znaczenie w ciągu pierwszych 48 h od zdarzenia. Czułość tomografii komputerowej wynosi 95%. W przypadkach, gdy badanie KT jest ujemne a na podstawie objawów klinicznych istnieje podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego, wskazane jest wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną ksantochromii po co najmniej 6, a najlepiej po 12 godzinach,

od początku objawów (taki okres jest potrzebny, aby doszło do lizy erytrocytów i uwolnienia z nich hemoglobiny). Badanie jest przeciwwskazane w przypadku podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego [4]. Pomocne jest badanie angioKT, zwłaszcza jeśli nie jest natychmiastowo dostępne badanie DSA (cyfrowa angiografia subtrakcyjna) tętnic mózgowych, celem wykrycia pękniętego tętniaka oraz jego morfologii kwalifikującej do jego zaopatrzenia metodą wewnątrznaczyniową lub chirurgiczną. Angiografia tętnic mózgowych pozostaje złotym standardem w ocenie tętniaków tętnic mózgowych, malformacji tętniczo-żylnych, gwarantując jednocześnie możliwość ich embolizowania. W diagnostyce można także wykorzystać tomografię rezonansu magnetycznego.

Tabela 1. Skala Fishera

Table 1. Fisher scale

Stopień 1	nie stwierdzono krwi
Stopień 2	rozlane krwawienie o grubości poniżej 1 mm
Stopień 3	zlokalizowany skrzep krwi i/lub krew w przestrzeni podpajęczynówkowej o grubości powyżej 1 mm
Stopień 4	krwawienie śródmózgowe lub do układu komorowego z/bez krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej

Tabela 2. Skala Hunta-Hessa

Table 2. Hunt-Hess scale

I	Łagodny ból głowy
II	Umiarkowany lub silny ból głowy, podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych bez ogniskowych ubytkowych objawów neurologicznych za wyjątkiem porażenia nerwów czaszkowych
III	Splątanie, łagodne ogniskowe objawy ubytkowe
IV	Stupor, niedowład, porażenie połowicze
V	Śpiączka, prężenia odmóżdzeniowe

Tabela 3. Skala WFNS (World Federation of Neurological Surgeons)

Table 3. WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) scale

I	GCS 15 bez niedowładów połowicznych
II	GCS 13-14 bez niedowładów połowicznych
III	GCS 13-14 i niedowład połowiczny
IV	GCS 7-12 z lub bez niedowładów połowicznych
V	GCS 3-6 z lub bez niedowładów połowicznych

Do oceny stanu klinicznego pacjentów służą skala Hunta-Hessa (tabela 2) [6] i skala WFNS (tabela 3) [7]. Punktacja w skali koreluje z rokowaniem, wystąpieniem powikłań medycznych i opóźnionego niedokrwienia mózgu oraz śmiertelnością.

Powikłania

■ Powikłania sercowe

Interakcje między sercem i mózgiem są tematem wieloletnich badań. W 1942 roku Cannon w artykule zatytułowanym „Śmierć Voodoo” opisał przypadki śmierci spowodowanej strachem, wysuwając koncepcję intensywnej aktywności układu współczulno-nadnerczowego. Kardiomiopatia stresowa wynika z uszkodzenia kardiomiocytów przez katecholaminy w chorobach takich, jak pheochromocytoma, w stanach krytycznych, np. sepsie, w krwawieniu podpajęczynówkowym (neurogenne ogłuszone miokardium) czy pod wpływem silnego stresu psychologicznego lub emocjonalnego (zespół Takotsubo) [8,9].

Mutoh [10] wykazał u 46 pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym podwyższone ok. 1,6-krotnie poziomy adrenaliny, noradrenaliny i kortyzolu, które zmniejszały się po około 24 h. Towarzystwo temu zaburzenia hemodynamiczne o charakterze hiperdynamii ze zwiększonym rzutem serca i tachykardią oraz hipowolemią. Poziom hormonów stresowych był tym wyższy, im cięższy był stan kliniczny pacjentów. W badaniach na zwierzętach udowodniono korelację między stężeniem troponin oraz katecholamin w eksperymentalnym krwawieniu podpajęczynówkowym [11]. Zastosowanie fentolaminy i propranololu zmniejszało martwicę kardiomiocytów [12]. Największą rolę kardioprotekcyjną miała rezerpina, nie zauważono też mniejszych zmian po adrenalektomii, sugerując, że katecholaminy biorące udział w patomechanizmie kardiomiopatii stresowych są uwalniane głównie z zakończeń nerwowych w sercu. We wszystkich przypadkach odcinkowe zaburzenia kurczliwości serca nie odpowiadają unaczynieniu serca, nie są wynikiem patologii w obrębie tętnic wieńcowych. W badaniach histologicznych zmiany nie odpowiadają martwicy skrzepowej, typowej dla niedokrwienia, tylko miocytolizie, charakterystycznej dla zmian obserwowanych u zwierząt poddawanych wysokim dawkom katecholamin [8,9].

W latach 70. Helge Nornes [13] badał ciśnienie

wewnątrzczaszkowe (ICP) u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym niekwalifikowanym bezpośrednio do leczenia chirurgicznego. Z 29 pacjentów 13 krwawiło ponownie w momencie, gdy wartości ICP zbliżały się do normy. W momencie ponownego krwawienia dochodziło do nagłego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego do wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (nawet do 160 mmHg), który to mechanizm nazywany tamponadą mózgu hamuje krwawienie z pękniętego tętniaka. Jednocześnie w czasie rozkurczu zahamowany zostaje przepływ w tętnicach szyjnych wewnętrznych, zmniejsza się przepływ mózgowy krwi oraz ciśnienie perfuzyjne mózgu. Niedokrwiony mózg reaguje masowym wyładowaniem układu współczulnego i wyrzutem katecholamin będącym przyczyną zmian w sercu i naczyniach.

► EKG

Nieprawidłowe zapisy EKG u pacjentów z krwawieniem pajęczynówkowym są opisywane u 25-100%. Goldstein [14] zaobserwował zmiany w EKG u 100% pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym. Najczęstszą zmianą było wydłużenie QT (70%), odwrócenie T (25%), fale U (32%), obniżenie ST (11%), tachykardia zatokowa (36%), migotanie przedsionków (11%), częstoskurcz komorowy (8%). Śmiertelność była silnie związana z zaburzeniami świadomości, hipotensją w czasie przyjęcia do szpitala, poziomem CPK oraz obecnością VT. Nie wykazano zależności między śmiertelnością a zmianami w EKG.

W badaniu Zaroffa [15] 25% pacjentów z ogólnej liczby 439 miało zmiany świadczące o niedokrwieniu, w EKG jednak śmiertelność z przyczyn sercowych nie była znamienne większa. Zmiany w EKG wiążą się z większym uszkodzeniem neurologicznym, ale nie ze zwiększoną śmiertelnością.

Wśród 413 pacjentów badania CONSCIOUS-1 [16] porównanie zmian w EKG oraz badań angiograficznych wykazało, że wydłużony odstęp QT i tachykardia zatokowa były związane z wystąpieniem wazospazmu. Żadne ze zmian w EKG nie prognozowały wystąpienia zmian niedokrwienych mózgu.

► Troponiny

Kardiomiopatia stresowa charakteryzuje się przejściowymi umiarkowanymi wzrostami enzymów sercowych. Parekh [17] zaobserwował podwyższone stężenie troponin u 8 z 39 pacjentów, 5 z nich miało zaburzenia kurczliwości w badaniu echokardiograficznym serca ze

średnią frakcją wyrzutową wynoszącą 52%. Czulość i specyficzność dla troponin w przewidywaniu dysfunkcji mięśnia sercowego wynosiła odpowiednio 100 i 92%. Pacjenci, którzy otrzymali w skali WFNS i Fishera > 3 punkty częściej mieli podwyższone stężenie troponin. Nie potwierdzono zależności między podwyższonymi wartościami troponin a skurczem naczyniowym.

Naidech [18] u grupy 253 pacjentów ze zmianami w EKG zanotował podwyższone stężenia troponiny I (TnI). Czynniki predykcyjnymi były: zły stan kliniczny, obecność krwiaka śródmózgowego i uogólnionego obrzęku mózgu. Szczytowe stężenia TnI korelowały z zaburzeniami kurczliwości lewej komory, wystąpieniem obrzęku płuc, hipotensją wymagającą wazopresorów oraz opóźnionym niedokrwieniem mózgu i skurczem naczyniowym.

► BNP – osoczowy peptyd natriuretyczny typu B

Tung [19] dowiódł, że podwyższone wartości osoczowego peptydu natriuretycznego typu B w przypadku odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego, dysfunkcji rozkurczowej, obrzęku płuc, podwyższonych wartości troponin i frakcji wyrzutowej lewej komory < 50%. Badanie potwierdziło hipotezę, że BNP w krwawieniu podpajęczynówkowym jest pochodzenia sercowego i może mieć wartość prognostyczną.

► Zaburzenia kurczliwości

Neurogenne ogłuszone miokardium manifestuje się głównie uogólnioną hipokinezą lub zaburzeniami kurczliwości obejmującymi rejony podstawne i środkowe z zachowaniem koniuszka (odwrócony zespół Takotsubo) [20]. Lee dowodzi jednak, że u 33% pacjentów zaburzenia kurczliwości dotyczą koniuszka, jak w zespole Takotsubo [21]. Podobne wyniki raportuje Guglin [22], wysuwając hipotezę, że oba zespoły stanowią odmianę stresowej kardiomiopatii o tej samej patogenezie, przebiegu i rokowaniu. Jhotsna [23] zwraca uwagę na korelację między ciężkim stanem ogólnym a nasileniem hipokinezy serca oraz odwracalność zmian - u wszystkich pacjentów, którzy przeżyli zaburzenia kurczliwości ustąpiły po 10 dniach.

► Leczenie

Dysfunkcje mięśnia sercowego należy podejrzewać u każdego pacjenta z krwawieniem podpajęczynówkowym oraz hipotensją, obrzękiem płuc, przy występowaniu zaburzeń EKG pod postacią odwróconego T oraz

wydłużonego QT. Czynniki predysponującymi są: zły stan kliniczny, obrzęk mózgu, obecność krwiaka śródmózgowego oraz utrata świadomości podczas zdarzenia.

Zaburzenia kurczliwości nie są spowodowane patologią naczyń wieńcowych i koronarografia jest wskazana tylko w przypadku podejrzenia choroby niedokrwiennej serca oraz hipokinezy obszaru zaopatrywanego przez jedną tętnicę wieńcową sugerujących wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego.

U pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym wskazana jest ocena EKG, enzymów sercowych a w przypadku ich podwyższenia - badanie echokardiograficzne serca. Należy rozważyć zastosowanie monitorowania hemodynamicznego pacjenta z możliwością oceny rytmu i rzutu serca. Leczenie obejmuje przede wszystkim utrzymanie euwolemii, uważne stosowanie katecholamin i leków inotropowych. Brak jest prospektywnych randomizowanych badań oceniających skuteczność poszczególnych terapii. Istnieją doniesienia o skuteczności lewosimendanu, milrinonu i dobutaminy a także wczesnej kontrapulsacji wewnątrzortralnej z ograniczeniem stosowania katecholamin, które są uważane za czynnik sprawczy kardiomiopatii stresowej [24,25].

■ Powikłania płucne

► Neurogeny obrzęk płuc

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego w momencie pęknięcia tętniaka powoduje niedokrwienie w rdzeniu przedłużonym i podwzgórzcu, skutkując masywnym wylądowaniem układu współczulnego i wyrzutem katecholamin powodujących obkurczenie łożyska naczyniowego płucnego i systemowego. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w kapilarach płucnych prowadzi do uszkodzenia komórek nabłonka oddechowego oraz bariery pęcherzykowo-włośniczkowej i powoduje przesunięcie płynu do pęcherzyków płucnych. Uszkodzenie mózgu wywołuje produkcję cytokin i uogólnioną reakcję zapalną dołączającą się do patomechanizmu obrzęku płuc [26]. Może też współwystępować obrzęk płuc spowodowany występowaniem kardiomiopatii stresowej [27].

W krwawieniu podpajęczynówkowym neurogeny obrzęk płuc występuje u około 20% pacjentów między pierwszą a siódmą dobą, u 10% powodując ciężką hipoksemię.

Czynniki ryzyka są: kliniczny i radiologiczny

stopień ciężkości krwawienia podpajęczynówkowego, zaawansowany wiek, stosowanie terapii ukierunkowanej na uzyskanie hiperwolemii.

Leczenie obejmuje zapewnienie oksygenacji przez wentylację mechaniczną, nieinwazyjną lub inwazyjną, u pacjentów z zaburzeniami świadomości, stabilizację hemodynamiczną, zwłaszcza gdy nakłada się niewydolność serca, ze zmniejszaniem obciążenia wstępnego, następczego i zwiększeniem kurczliwości mięśnia sercowego. Zaobserwowano korzystny wpływ dobutaminy [28], w badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu adrenaliny i noradrenaliny na przepuszczalność włosniczek płucnych [29,30]. Należy unikać hiperwolemii stosując ostrożnie diuretyki i płynoterapię, najlepiej w oparciu o pomiary hemodynamiczne, np. z cewnika Swanna-Ganza [26].

U 20% pacjentów obserwuje się też zapalenie płuc, ostre uszkodzenie płuc (ALI) lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS).

▪ Zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne

➤ Zaburzenia elektrolitowe

Hiponatremia występuje u 20-40% pacjentów i nie ma związku ze złym rokowaniem. Najczęstszymi przyczynami są: SIADH - zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego, charakteryzujący się euwolemiczną hiponatremią z wydalaniem zagęszczonego moczu, oraz mózgowy zespół utraty soli z nasiloną diurezą i natriurezą powodującą hipowolemiczną hiponatremią. Leczenie obejmuje utrzymanie normowolemii z podażą soli izotonicznej lub hipertonicznej, unikaniem płynów bezelektrolitowych, w niektórych przypadkach podażą fludrokortyzonu. Hipernatremia występuje rzadko, ale jest skorelowana z gorszym rokowaniem [31].

Częstym powikłaniem jest też hipomagnezemia występująca u 38% a jej nasilenie w pierwszych dniach koreluje z częstością opóźnionych powikłań neurologicznych [32].

➤ Zaburzenia endokrynne

Badania dotyczące osi podwzgórze-przysadka-nadnercza są niejednoznaczne, w pierwszej ostrej fazie Bendel raportował wzrost poziomu kortyzolu, którego wartości spadają po 48 h do prawidłowych, podczas gdy Poll obserwował zaburzenia w rytmie wydzielania

kortyzolu z wartościami prawidłowymi lub obniżonymi. U pacjentów z hipotensją oporną na leczenie wazopresorami obserwuje się względną niewydolność nadnerczy. Po 12-72 miesiącach obserwowano niedoczynność hormonalną przysadki u 25-33% pacjentów [33]. Udowodniono niekorzystny wpływ sterydoterapii, ze zwiększeniem śmiertelności. Często stosowane jest leczenie fludrokortyzonem w przypadku hiponatremii, wykazano też, że jego stosowanie zmniejsza ilość opóźnionych powikłań neurologicznych i śmiertelność [34].

➤ Gorączka

Gorączka występuje u ok. 40-50% pacjentów, zwiększa zapotrzebowanie mózgu na tlen, zaostrza obrzęk mózgu i nasila zmiany niedokrwienne, zwiększa ciśnienie wewnątrzczaszkowe. W krwawieniu podpajęczynówkowym zwiększa ryzyko wazospazmu [35,36]. Czynnikiem zapowiadającym wystąpienie gorączki są: krwiak śródmózgowy oraz zły stan kliniczny.

U 75% chorych gorączka jest związana z infekcją (zapalenie płuc, zapalenie dróg moczowych, zakażenie związane z cewnikiem wewnątrznaczyniowym, bakteriemia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), u 25% jest pochodzenia neurogenego. Zalecane jest utrzymywanie normotermii oraz agresywne poszukiwanie i leczenie ognisk zakażenia. W pierwszej kolejności, mimo wykazanej ich małej skuteczności, powinno się podawać paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Kolejnym sposobem jest wykorzystywanie chłodzących urządzeń powierzchniowych oraz wewnątrznaczyniowych z ochroną skóry i monitorowaniem występowania zakrzepicy żyłnej oraz kontrolą dreszczy [37].

➤ Hiperglikemia

U 70% pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym przy przyjęciu występuje hiperglikemia. Wykazano, że jest powiązana z wystąpieniem objawowego skurczu naczyniowego i wiąże się z gorszym rokowaniem po 3 i 6 miesiącach [38].

Agresywna insulinoterapia polepszała rokowanie u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym, nie mając wpływu na częstość występowania wazospazmu i opóźnionych objawów neurologicznych [39], jednak należy pamiętać o niekorzystnym wpływie hipoglikemii [40], zwiększonej śmiertelności przy utrzymywaniu glikemii < 180 mg/dl [41].

Podsumowanie

Krwawienie podpajęczynówkowe jest stanem zagrożenia życia. Ze względu na duże ryzyko ponownego krwawienia w pierwszych dobach, bardzo ważna jest szybka diagnostyka z potwierdzeniem krwawienia i wykryciem wady naczyniowej oraz następczym jej zaopatrzeniem.

Pacjenci powinni być monitorowani, pod względem oksygenacji, parametrów hemodynamicznych oraz stanu neurologicznego. Bardzo ważne jest utrzymanie euwolemii, kontrolowanie ciśnienia tętniczego, korekcja zaburzeń elektrolitowych, kontrola temperatury ciała i zakażeń, utrzymywanie glikemii < 180 mg/dl, z unikaniem hipoglikemii, profilaktyka wrzodów stresowych i zakrzepicy żył głębokich, żywie-

nie. W przypadku wystąpienia powikłań sercowych zasadne jest poszerzenie monitorowania hemodynamicznego celem prowadzenia rozważnego leczenia płynowego, inotropowego i diuretycznego.

Adres do korespondencji:

✉ Agata Gradys

Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ agatagradys@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden trends and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1413-8.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time according to age, sex and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:635-42.
3. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010;41:e519-e536.
4. Dupont SA, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Thunderclap headache and normal computed tomographic results values of cerebrospinal fluid analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1326-31.
5. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.
6. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20.
7. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* 1988;68:985-6.
8. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008;118:397-40.
9. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007;116:77-84.
10. Mutoh T, Kazumata K, Ajiki M, Ushikoshi S, Terasaka S. Goal-directed fluid management by bedside transpulmonary hemodynamic monitoring after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:3218-24.
11. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke* 2002;33:1671-6.
12. Neil-Dwyer G, Walter P, Cruickshank JM, Doshi B, O'Gorman P. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1978;2:990-2.
13. Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1973;39:226-34.
14. Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 1979;10:253-9.
15. Zaroff JG, Rordorf GA, Newell JB, Ogilvy CS, Levinson JR. Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. *Neurosurgery* 1999;44:34-9.
16. Ibrahim GM, MacDonald RL. Electrocardiographic changes predict angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2102-7.

17. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1328-35.
18. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation cardiovascular morbidity and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:2851-6.
19. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005;36:1567-9.
20. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:774-9.
21. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD, Wijdicks EF. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg* 2006;105:264-70.
22. Guglin M, Novotorova. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail* 2011;17:127-32.
23. Jyotsna M, Prasad V, Indrani G, Trikamji BV. Importance of detection of segmental wall motion abnormalities of left ventricle in nontraumatic subarachnoid hemorrhage: a prospective study. *Echocardiography* 2010;496-500.
24. Bruder N, Rabinstein A. cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:257-69.
25. Ducruet AF, Albuquerque FC, Crowley RW, Williamson R, Forseth J, McDougall CG. Balloon-pump counterpulsation for the management of severe cardiac dysfunction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* Sep 25. pii: S1878-8750(12)00911-4. doi: 10.1016/j.wneu.2012.05.029. [Epub ahead of print] (12):S1878-8750.
26. Deehan SC, Grant IS. Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 1996;22:672-6.
27. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anesthes Scan* 2007;51:447-55.
28. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol.* 2002;88:227-49.
29. Kim DH, Haney CL, Van Ginhoven G. Reduction of pulmonary edema after SAH with a pulmonary artery catheter-guided hemodynamic management protocol. *Neurocrit Care* 2005;3:11-5.
30. Shibamoto T, Wang HG, Tanaka S, Koyama S. No effects of large doses of catecholamines on vascular permeability in isolated blood-perfused dog lungs. *Acta Physiol Scand* 1995;155:127-35.
31. Rabinstein AA, Bruder N. Management of hyponatremia and volume contraction. *Neurocrit Care* 2011;15:354-60.
32. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:276-80.
33. Vespa P. Endocrine function following acute SAH. *Neurocrit Care* 2011;15:361-4.
34. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1156-61.
35. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 2001;56:1299-304.
36. Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH, Watts CM, et al. Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;63:212-7.
37. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G. Fever management in SAH. *Neurocrit Care.* 2011;15:287-94.
38. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:e424-30.
39. Latorre JG, Chou SH, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:1644-52.
40. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, et al. Moderate hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction and 3 month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;12:181-7
41. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.