

Revijalni članak

Critical Review

SISTEMSKE KOMPLIKACIJE
SUBARAHNOIDALNE HEMORAGIJE

Tijana Nastasović¹, Branko Milaković^{1,2}, Mladen Dostanić¹, Mila Stošić¹, Dimitra Kalimanovska Oštrić^{2,3}, Danica Grujičić^{2,4}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

⁴Klinika za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

SYSTEMIC COMPLICATIONS
OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE

Tijana Nastasović¹, Branko Milaković^{1,2}, Mladen Dostanić¹, Mila Stošić¹, Dimitra Kalimanovska Oštrić^{2,3}, Danica Grujičić^{2,4}

¹Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Center of Serbia, Belgrade

²Faculty of Medicine, University of Belgrade

³Clinic of Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

⁴Department of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Sažetak. Subarahnoidalna hemoragija (SAH) je težak neurološki poremećaj koji može dovesti do sekundarnih komplikacija, važnog uzroka mortaliteta i morbiditeta. Pored intrakranijalnih komplikacija, SAH uzrokuje posledice koje su sistemske: disfunkcija leve komore, edem pluća, hiperglikemija i elektrolitni dizbalans, od kojih su srčane i plućne komplikacije najčešće. Mehanizmi koji su u osnovi navedenih oštećenja su aktivacija simpatičkog nervnog sistema, oslobađanje kateholamina i drugih hormona i sistemski inflamatorni odgovor. Posledice na drugim organskim sistemima su direktno povezane sa težinom moždane lezije usled krvarenja i određuju klinički ishod kod bolesnika. Ovim pregledom su obuhvaćene posledice SAH na druge organe osim centralnog nervnog sistema (CNS), sa kliničkim manifestacijama, mehanizmima koji dovode do njih i njihovim efektima na ishod SAH.

Ključne reči: subarahnoidalno krvarenje, komplikacije, disfunkcija leve komore, edem pluća, elektrolitni dizbalans

Summary. Subarachnoid hemorrhage (SAH) is serious neurologic disorder which may cause secondary complications, the important cause of mortality and morbidity. Except of intracranial complications, SAH has been associated with effects which are systemic, such as left ventricular dysfunction, pulmonary edema, hyperglycemia, and electrolyte imbalance, of which cardiac and pulmonary complications are the most common. The related mechanisms include activation of the sympathetic nervous system, release of catecholamines and other hormones, and systemic inflammatory response. This review includes effects of SAH on the other organs except of central nervous system (CNS), with clinical manifestations, underlying mechanisms, and the influence on outcome following SAH.

Key words: subarachnoid hemorrhage, complications, left ventricular dysfunction, pulmonary edema, electrolyte imbalance

Uvod

Subarahnoidalna hemoragija (SAH) predstavlja oblik cerebrovaskularnog insulta koji nastaje prodorom krvi u subarahnoidalni prostor, a može biti spontana ili traumatska.¹ Spontana SAH u 85% slučajeva nastaje usled rupture intrakranijalne aneurizme.² Mortalitet od SAH iznosi blizu 50%,³ a u preživelih su česte neurološke ili kognitivne posledice.⁴

Dosadašnje studije su bile usmerene na rano oštećenje mozga i intrakranijalne komplikacije SAH (odložena moždana ishemija usled vazospazma, rerrupturu aneurizme, hidrocefalus, epileptični napadi) kao nezavisne prediktore ishoda kod bolesnika.⁵⁻⁹

Pored navedenih intrakranijalnih komplikacija, SAH je značajno povezan sa komplikacijama na drugim organskim sistemima.^{10,11} Sa poboljšanjem hirurških i endovaskularnih tehnika za lečenje in-

trakranijalnih aneurizmi, posledice na drugim organskim sistemima će imati značajniju ulogu u ishodu lečenja bolesnika sa SAH,¹¹ pošto one mogu da produže hospitalizaciju i zahtevaju intenzivno lečenje.

Mehanizmi sistemskih komplikacija SAH

Mehanizmi komplikacija SAH koje nisu neurološke su simpatički i hormonski odgovor na SAH i sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS).

Psihološki i fizički insult centralnog nervnog sistema (CNS) može da dovede do jakog odgovora simpatičkog nervnog sistema i posledičnog kateholaminima posredovanog oštećenja ciljnih organa.¹² Kod bolesnika sa SAH se javlja masivna aktivacija simpatikusa (tzv. "simpatička oluja") koja dovodi do povišenog nivoa cirkulišućih, cerebrospinalnih i kateholamina u urinu.¹³ Antioksidativni kapaciteti mozga su skromni. Aktivnost katalaze je niska u većini delova mozga.¹⁴ Sistem glutationa je manje efikasan u detoksikaciji peroksida u neuronima nego u astrocitima.¹⁵ Pri SAH u se stvara oksidativni stres u mozgu koji je najodgovorniji za stvaranje citokina.

Kateholaminima indukovani stres i oksidativni stres u mozgu su povezani sa proizvodnjom toksičnih citokina i organskom disfunkcijom koja se javlja kod bolesnika sa SAH (edem pluća, miokardijalna nekroza, hiperglikemija, hipokalemija i leukocitoza).^{16,17} Hormonski profil pacijenata sa SAH pokazuje povećanje nivoa natriuretskog peptida, renina i angiotenzina II praćeno visokim koncentracijama troponina I i niskim nivoom vazopresina.¹⁸ Brza natriureza se javlja neposredno pre razvoja ishemijskih simptoma, pokazujući da je okidač za simptomatski vazospazam kod bolesnika sa SAH. Natriureza i posledična osmotska diureza dovode do hipovolemije i povećavaju rizik od simptomatskog vazospazma.¹⁹ U ranim fazama SAH je pokazana akutna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron.^{20,21} Trauma mozga bilo kog porekla i u bilo kojoj regiji mozga izaziva smanjeno lučenje ADH što takođe dovodi do povećane diureze.

Kod bolesnika sa SAH se aktivira i inflamatorni odgovor praćen metaboličkim poremećajima.²² SIRS dovodi do febrilnosti i tahikardije bez infekcije.²³ SIRS prati različite akutne cerebrovasku-

larne insulte, uključujući ishemijski moždani udar i intracerebralno krvarenje.²⁴ Skok intrakranijalnog pritiska, aktivacija simpatikusa i oksidativni stres u mozgu doprinose razvoju SIRS-a.^{25,26}

Sistemske komplikacije SAH su kardiovaskularne, neurogeni edem pluća i pneumonija, hiperglikemija i elektrolitni poremećaji, poremećaj bubrežne funkcije i hematološki poremećaji, što sve može biti uvod u sindrom multiorganske disfunkcije (MODS).^{10,27}

Kardiovaskularne komplikacije

Kardiovaskularne komplikacije su česte kod obolelih od SAH i udružene su sa povećanim morbiditetom i mortalitetom.²⁸ Obuhvataju hiper- i hipotenziju, EKG promene, aritmije i zastoj srca, oslobađanje biomarkera srčane lezije (kardiospecifičnih enzima) i disfunkciju leve komore. Obično su reverzibilne i lečenje je usmereno na lečenje samih komplikacija i lečenje SAH. Neurogeno oštećenje srca je povezano sa oslobađanjem kateholamina usled oštećenja mozga i neuroinflatornim odgovorom. Učestalije je što je teži neurološki insult.

Poremećaji usled efekata kateholamina

Cirkulišući kateholamini usled oštećenja mozga ostaju povišeni do 10 dana posle ataka SAH.²⁹ Ovo je protektivni mehanizam s ciljem da se održi moždana perfuzija u prisustvu povećanog intrakranijalnog pritiska, ali ima svoje neželjene efekte na kardiovaskularni sistem. Neželjeni efekti oslobađanja kateholamina su intenzivna sistem-ska vazokonstrikcija i neurogeno i hormonski "ošamućeni" miokard (usled poremećaja centra za rad srca pod uticajem visoke koncentracije kateholamina i direktnim dejstvom kateholamina na miokard). I jedan i drugi mehanizam dovode do povećanih zahteva miokarda za kiseonikom pri postojećoj tahikardiji.³⁰

Zbog istovremene koronarne vazokonstrikcije nastaju subendokardna ishemija i komorska disfunkcija. Ovo može dovesti do kardijalnog edema pluća i hipotenzije.³¹ Hipotenzija može nastati i usled lezije centara za hemodinamsku kontrolu u moždanom stablu,³² ili zbog pada nivoa kateholamina posle određenog vremena. Neurogeno i hormonski "ošamućeni" miokard se može defini-

sati kao reverzibilno strukturno i funkcionalno oštećenje miokarda koje se javlja posle akutnog neurološkog insulta kao rezultat dizbalansa autonomnog nervnog sistema.³³ Ranije se smatralo da je "ošamućeni" miokard u vezi sa latentnom koronarnom bolešću ili infarktom miokarda usled kateholaminima indukovane hipertenzije i tahikardije. Međutim, studije na životinjama i kliničke studije su pokazale da je "ošamućeni" miokard izazvana preteranim oslobađanjem noradrenalina iz miokardnih simpatičkih nervnih završetaka i nezavisan je od nivoa kateholamina u plazmi.³⁴

Spektar uočenih srčanih abnormalnosti obuhvata EKG promene, poremećaje ritma, disfunkciju leve komore, oslobađanje kardiospecifičnih enzima i B-tipa natriuretskog peptida (BNP).³⁵

EKG promene kod SAH uključuju inverziju T-talasa, elevaciju ili depresiju ST-segmenta, produženje korigovanog QTc intervala, visok U-talas. Ipak, rezultati nekih studija su pokazali da postoji negativna korelacija između visokih nivoa kateholamina i EKG promena, sugerišući da su povezane sa lezijom miokarda usled lokalne simpatičke aktivacije.^{36,37} Hipotalamička stimulacija može da dovede do EKG promena bez udružene lezije miokarda.³⁸ Iako je utvrđeno da neurogene EKG promene nisu u vezi sa srčanom hipoperfuzijom, ipak ih je teško razlikovati od akutnog koronarnog sindroma. Javljaju se u prvih nekoliko dana posle ataka SAH i često su prolazne. U nekim slučajevima mogu postojati i 8 nedelja kasnije. Značajno produženje QTc intervala može biti uzrok iznenadne srčane smrti kod SAH. Karakteristična miokardna lezija koja se javlja u okviru moždanog oštećenja je reverzibilna, jer se povišeni kateholamini vremenom vraćaju na normalne vrednosti.³⁹

Srčane aritmije uključujući sinusnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju, prekomorske i komorske ekstrasistole i AV disocijaciju su česte posle SAH i obično se javljaju u prvih 7 dana. Ozbiljni poremećaji ritma kao što su "torsades de points" i fibrilacija komora su retki i često su povezani sa povišenim nivoom kardiospecifičnih enzima.

Povišen nivo serumskih kardiospecifičnih enzima (miokardna frakcija kreatin fosfokinaze (CK-MB), troponin I) se može javiti u SAH.^{40,41} Kod bolesnika sa teškim oblikom SAH i povišenim nivoom troponina I, snižen minutni volumen srca može da poveća rizik od cerebralne ishemije i letalnog ishoda zbog cerebralnog vazospazma.⁴²

Troponin I je senzitivniji od CK-MB za detekciju disfunkcije leve komore. Povišen nivo serumskog BNP-a je nezavisno povezan sa disfunkcijom leve komore, edemom pluća i lošim neurološkim ishodom posle SAH.³⁵

Pogoršana kontraktilnost leve komore, hipokinezija i niska ejijsiona frakcija su povezane sa sindromom neurogenog "ošamućenog" miokarda.²⁹ Postoji karakterističan obrazac regionalne abnormalnosti pokretljivosti zida leve komore koji uključuje bazalne i srednje segmente prednjeg i septalnog zida, uz relativno očuvanje apikalne pokretljivosti što reflektuje distribuciju simpatičkih nervnih vlakana pre negoli vaskularizaciju. Disfunkcija leve komore se javlja u oko 15% obolelih od SAH, obično u prva 3 dana od ataka.^{29,31} Mada je prolazna, povezana je sa povećanim mortalitetom posle SAH. Dijastolna disfunkcija je češća nego što se mislilo i povezana je sa većom incidencom edema pluća.

Takotsubo kardiomiopatija je oblik miokardne disfunkcije koji se odlikuje diskinezijom apikalnog i distalnih zidova leve komore i relativnom poštećdom bazalnih segmenata. Javlja se kod iznenadnog fizičkog ili psihološkog stresa i redak je uzrok komorske disfunkcije posle SAH.^{29,31}

Neurogeni, odnosno hormonski "ošamućeni" miokard i takotsubo kardiomiopatija (ili prolazno apikalno baloniranje leve komore) su dva sindroma koja koegzistiraju u literaturi.^{29,31} Oni su po kliničkoj slici veoma slični. Oba predstavljaju sindrom stresom-indukovane kardiomiopatije.

Oslobađanje kateholamina u intersticijumu miokarda i onog u plazmi iz nadbubrega dovodi do produženog otvaranja beta-1 adrenergičkim receptorima kontrolisanih kalcijumskih kanala i brze potrošnje ATP-a. Posledica je mitohondrijalna disfunkcija i ćelijska smrt koja se histološki opisuje kao miokardijalna kontrakciona trakasta nekroza ("myocardial contraction band necrosis"). Histološke promene su najgušće u subendokardnim regionima srca, sa relativnom apikalnom poštećdom, odgovaraju oblastima simpatičke inervacije, a ne vaskularizacije. Ozbiljnost oštećenja miokarda je povezana sa težinom neurološke povrede. Najčešće se javlja u okviru SAH i u animalnim studijama postoje dokazi oštećenja kardiomiocita unutar 4 sata od ataka krvarenja. Ovo su reverzibilne promene i pored pažljivog hemodinamskog i monitoringa srčane funkcije, lečenje obuhvata i

tretman osnovne neurološke bolesti (SAH) radi što boljeg neurološkog oporavka.

Za dijagnozu se može koristiti serijsko praćenje EKG-a, hemodinamska merenja, selektivna koronarografija, radionuklidno merenje protoka, dvodimenzionalna i kontrastna ehokardiografija.

Poremećaji usled neuroinflatarnog odgovora

Neuroinflatarni odgovor nakon inzulta do vodi do oslobađanja imunološki aktivnih medijatora- citokina, athezionih molekula i drugih peptida iz mozga u sistemsku cirkulaciju. Ovo započinje SIRS koji je važan uzrok sistemske disfunkcije organa.³¹ Ovakve promene su uključene u patogenezu komorskih aritmija posle SAH. Izgleda da parasimpatička disfunkcija i aktivacija simpatikusa igraju ulogu u oštećenju srca modulacijom miokardnog inflamatornog odgovora preko acetilholinskih receptora.

Značajna srčana disfunkcija ili laboratorijski dokaz oštećenja srca komplikuju lečenje pacijenata sa SAH.³³ Oboleli od SAH sa srčanim komplikacijama imaju veću stopu kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta.³⁴ Važno je ustanoviti strategije koje će smanjiti neurokardiogene komplikacije. Svi pacijenti sa SAH zahtevaju srčani monitoring i u nekim slučajevima β -adrenergičku stimulaciju.

Plućne komplikacije

Učestalost edema pluća je različita i kreće se od 2 do 42.9% bolesnika tokom hospitalizacije.^{11,43,44} Sledi pneumonija sa učestalošću oko 20%.⁴⁴ Plućne komplikacije su najčešći ekstracerebralni uzrok smrti kod SAH.^{27,45} Poremećaj oksigenacije se javlja u akutnom stadijumu SAH (u 43-92% pacijenata sa SAH), i najčešće je posledica edema pluća. Diferencijalna dijagnoza plućnih komplikacija može biti teška. Na edem pluća se obično sumnja kod naglog nastanka poremećaja oksigenacije uz kliničku sliku penušavog sputuma, prisutne bilateralne plućne infiltrate na radiografiji pluća, bez prethodne bolesti srca, ali ovo sa sigurnošću ne isključuje aspiracionu pneumoniju. Edem pluća se najčešće javlja tokom prve nedelje od ataka SAH, sa vrhuncem oko 3.dana.

Postoji više mehanizama nastanka edema pluća kod pacijenata sa SAH. Prvi je povećana propustljivost kapilarnog endotela i alveolarnog epitela usled

povišenog kapilarnog pritiska sa razvojem visokopropustljive alveolo-kapilarne membrane.⁴⁶ Drugi mehanizam je pojava reverzibilne srčane disfunkcije koja dovodi do povećanja plućnog kapilarnog "wedge" pritiska i smanjenog minutnog volumena srca ili smanjene funkcije leve komore.⁴⁷ Prema trećem, pojava nekih molekula (S100B, E-selektin, kaspaza-1) može prouzrokovati razvoj edema pluća kod bolesnika sa SAH.^{48,49,50}

Primena barbiturata i hipotermije radi sniženja povišenog intrakranijalnog pritiska može dovesti do imunosupresije, smanjenja broja leukocita i sklonosti za pneumoniju.⁵¹ Poremećaj stanja svesti može dovesti do aspiracije, a poremećen refleks kašlja nastaje usled neurološke lezije što su takođe preduslovi za nastanak pneumonije. Sedacija takođe može doprineti nastanku atelektaza pošto dejstvo sedativa uslovljava da je pritisak u mnogim alveolama manji od normalnog. Takva situacija pogoduje da retraktilne sile u plućima budu manje i alveola kolabira. Više kolabiranih alveola potpomažu nastanak atelektaza, dok vazospazam posle SAH dovodi do ishemijske neurodegeneracije ganglionora dorzalnih korenova nervusa frenikusa što igra glavnu ulogu u pogoršanju ritma disanja koje se javlja u eksperimentalnoj SAH.⁵² Hipervolemija kao terapijska mera za održanje cerebralne perfuzije i sprečavanje nastanka vazospazma može biti činilac koji doprinosi nastanku edema pluća u slučaju poremećene permeabilnosti alveolokapilarne membrane. Plućne komplikacije nemaju nezavisni uticaj na neurološki ishod obolelih, ali su česte i zahtevaju lečenje.

Hiperglikemija i elektrolitni dizbalans

Stresom izazvana hiperglikemija može biti prisutna u 70-90% bolesnika sa SAH na prijemu.^{53,54} Mehanizam nastanka je aktivacija hepatičnih i pankreasnih simpatičkih nervnih vlakana koja do vodi do povećane glikogenolize, stimulacije sekrecije glukagona i inhibicije oslobađanja insulina iz pankreasa.⁵⁵ Kateholamini su uključeni u razvoj hepatične insulinske rezistencije preko proinflatarnih puteva.⁵⁶ Hiperglikemija pogoršava SAH-om izazavno oštećenje mozga povećanjem mitohondrijalnog dinamičkog dizbalansa, apoptoze i inflamacije, što do vodi do daljih oštećenja.⁵⁷ Nivo glikemije na prijemu je u vezi sa težinom inicijalnog krvarenja.^{58,59}

Inicijalna hiperglikemija je nezavisni prediktor pojave odložene moždane ishemije i lošeg ishoda kod bolesnika sa SAH. Prognostički potencijal glikemije na prijemu je koristan u protokolima lečenja bolesnika sa SAH.⁶⁰ Neophodna su dalja ispitivanja da se objasni uloga hiperglikemije kod SAH.

SAH je povezana i sa poremećajem elektrolita i homeostaze cirkulišućeg volumena. Hiponatremija se javlja u 10-34% bolesnika sa SAH i pogoršava njihovu prognozu.⁶¹ Ovi pacijenti ispoljavaju izraženu natriurezu što dovodi do hipovolemije.⁶² Adrenomedulin, vazodilatatorni peptid, sekretuje se u likvor iz horoidnog pleksusa i može da ima natriuretski efekat na bubrege. Njegova koncentracija je značajno viša tokom kasnog perioda u odnosu na rani period posle ataka SAH.⁶³ Koncentracija adrenomedulina je u korelaciji sa hiponatremijom i odloženim ishemijskim neurološkim deficitom. Hipernatremija je obično posledica terapije manitolom ili hipertoničnim rastvorom NaCl, ali i insipidni dijabetes nije redak.

Hipokalemija se registruje u oko 50% bolesnika sa SAH-om.⁶⁴ Smatra se da je posledica oslobađanja kateholamina posle ataka SAH. Visok nivo cirkulišućih kateholamina dovodi do prekomerne aktivacije Na/K-ATP-aze stimulacijom beta-adrenergičkih receptora. Posledica je pomeranje jona kalijuma u intraćelijski prostor. Efekat hipokalemije na ishod ili odloženi ishemijski neurološki deficit nije sa sigurnošću utvrđen.⁶⁵

Hipomagnezija na prijemu je bila povezana sa masivnim krvarenjem, dužem trajanju konfuzije i lošim kliničkim stanjem. Ona nije predviđala ishod, ali jeste odloženu moždanu ishemiju između 2. i 12. dana od ataka SAH.⁶⁶ Bolesnici sa visokim nivoom magnezijuma u krvi su imali smanjenu incidencu vazospazma na angiografiji, ali ova razlika nije bila statistički značajna.⁶⁷

Poremećaj bubrežne funkcije

Poremećaj bubrežne funkcije se javlja u 0.8 do 7% bolesnika sa SAH.¹¹ Jednogodišnji mortalitet je bio značajno manji kod pacijenata sa moždanim udarom bez oštećenja bubrega i rastao je sa progresijom oštećenja bubrežne funkcije.⁶⁸ Bubrežna insuficijencija je povezana sa volumnim opterećenjem i agresivnim održavanjem srednjeg arterijskog pritiska. SAH-om indukovana simpatička akti-

vacija može igrati presudnu ulogu u progresiji bubrežne insuficijencije.⁶⁹ Bolesnici sa SAH često primaju antibiotsku terapiju i podvrgnuti su kontrastnim snimanjima (CT angiografija, digitalna subtraktivna angiografija), što je dodatno povezano sa bubrežnom disfunkcijom. Stoga se u lečenju SAH preporučuje strategija zaštite bubrežne funkcije koja uključuje izbegavanje nepotrebnih ispitivanja kontrastnim sredstvima, adekvatnu hidraciju i opreznu upotrebu potencijalno nefrotoksičnih lekova u odgovarajućim dozama, kako i upotrebu manitola i furosevida.

Hematološke komplikacije

Anemija posle SAH je najverovatnije rezultat kombinovanog efekta sa SAH-om povezanim smanjenjem broja eritrocita i gubitka krvi usled flebotomije i invazivnih procedura. Anemija definisana kao hemoglobin niži od 9g/dl je prisutna u oko 36% bolesnika. Anemija lečena transfuzijom krvi je povezana sa povećanim mortalitetom i lošim funkcionalnim ishodom posle SAH.

Visoka incidenca koagulacionih i fibrinolitičkih poremećaja je uočena kod bolesnika sa SAH koji su povezani sa nepovoljnim ishodom. Protrombinsko vreme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme i fibrinogen su bili u okviru referentnih vrednosti, ali je visok nivo trombin/antitrombin kompleksa bio povezan sa povećanim mortalitetom.⁷⁰ Povišen nivo D-dimera kao pokazatelja subarahnoidalne lize krvnog ugruška utvrđen je kod bolesnika sa SAH i u vezi je sa dugoročnim preživljavanjem pacijenata.⁷¹

Zaključak

Lečenje pacijenata sa SAH zasniva se na kontroli intrakranijalnog pritiska i održavanju cerebralnog perfuzionog pritiska volumnim opterećenjem i inotropnom potporom. Ovo dodatno može povećati rizik za pojavu sistemskih komplikacija (npr. neurogenog edema pluća) i pogoršati ishod lečenja. Disfunkcija drugih organa i sistema je u korelaciji sa težinom oštećenja mozga usled SAH, a organska disfunkcija može da pogorša oštećenje mozga. Stoga su sve sistemske komplikacije SAH povezane sa lošim kliničkim ishodom (posebno "ošamućeni" miokard, neurogeni edem pluća, elektrolitni dizbalans i hiperglikemija). Sa poboljšanjem neuroin-

tenzivnog lečenja, prevencija i lečenje ovih komplikacija su važni za poboljšanje ishoda bolesnika sa SAH.

Literatura

1. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369(9558):306–18.
2. Velthuis BK, Rinkel GJ, Ramos LM, et al. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography. *Radiology* 1998; 208:423–30.
3. Chen S, Feng P, Sherchan P, et al. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 2014;115:64–91.
4. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *New Engl J Med* 2006;354(4):387–96.
5. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Health Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711–1737.
6. Ostrowski RP, Zhang JH. Hyperbaric oxygen for cerebral vasospasm and brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res* 2011;2(3):316–3127.
7. Shimamura N, Ohkuma H. Phenotypic transformation of smooth muscle vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res* 2013;5(3):357–364.
8. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. *Translational Stroke Research* 2013; 4(4):432–446.
9. Dupont S, Rabinstein AA. Extent of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage as a risk factor for poor functional outcome. *Neurol Res* 2013;35(2):107–110.
10. Chen S, Li Q, Wu H, et al. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *BioMed Res Int* 2014; vol.2014, article ID 858496, 12 pages.
11. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* 1995;23(6):1007–1017.
12. Davison D, Terek M, Chawla L. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* 2012;16:212.
13. Naredi S, Lambert G, Edén E, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000;31(4):901–906.
14. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001;18:685–716.
15. Dringen R, Kussmaul L, Gutterer JM, Hirrlinger J, Hamprecht B. The glutathione system of peroxide detoxification is less efficient in neurons than in astroglial cells. *J Neurochem* 1999;72(6):2523–2530.
16. Fassot C, Lambert G, Elghozi JL, et al. Impact of the renin-angiotensin system on cerebral perfusion following subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Physiol* 2001; 535(2):533–540.
17. Sugimoto K, Inamasu J, Hirose Y, et al. The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43(7):1897–1903.
18. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, et al. The neurocardio-endocrine response to acute subarachnoid hemorrhage. *Clin Endocrinol* 2002;56(5):629–635.
19. Okuchi K, Fujioka M, Fujikawa A, et al. Rapid natriuresis and preventive hypervolaemia for symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochir* 1996;138(8):951–956.
20. Igarashi T, Moro N, Katayama Y, et al. Prediction of symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Relationship to cerebral salt wasting syndrome. *Neurol Res* 2007;29(8):835–841.
21. Kojima Y, Katayama Y, Moro N, et al. Cerebral salt wasting in subarachnoid hemorrhage rats: model, mechanism, and tool. *Life Sci* 2005;76(20):2361–2370.
22. Simard JM, Tosun C, Ivanova S, et al. Heparin reduces neuroinflammation and transsynaptic neuronal apoptosis in a model of subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res* 2012;3(1):155–165.
23. Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 2003;60(5):837–841.
24. Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001;32(9):1989–1993.
25. Dhar R, Diringer MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;8(3):404–412.
26. Hassen TA, Pearson S, Cowled PA, Fitridge RA. Preoperative nutritional status predicts the severity of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(6):696–702.
27. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27(3):505–514.
28. Bruder N, Rabinstein A. Cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15(2):257–69.
29. Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:486–91.
30. Tung P, Kopelnik A, Banki N et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:548–51.
31. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539–48.
32. Grunfeld A, Fletcher JJ, Nathan BR. Cardiopulmonary complications of brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:488–93.
33. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemor-

rhage and the anaesthetist. *Br J Anesth* 2007;99(1):102-118.

34. Zaroff JG, Leong J, Kim H, et al. Cardiovascular predictors of long-term outcomes after non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2012;17(3):374-381.

35. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36:1567-9.

36. Brouwers PJ, Westenberg H, van Gijn J. Noradrenaline concentrations and electrocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58(5):614-617.

37. Švigelj V, Grad A, Kiauta T. Heart rate variability, norepinephrine and ECG changes in subarachnoid hemorrhage patients. *Acta Neurol Scand* 1996;94(2):120-126.

38. Chatterjee S. ECG changes in subarachnoid haemorrhage: a synopsis. *Neth Heart J* 2011;19(1):31-34.

39. Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke* 1984;15(6):990-993.

40. Vannemreddy P, Venkatesh P, Dinesh K, Reddy P, Nanda A. Myocardial dysfunction in subarachnoid hemorrhage: prognostication by echo cardiography and cardiac enzymes. A prospective study. *Acta neurochir* 2010; Suppl, vol. 106:151-154.

41. Van der Bilt IAC, Hasan D, Vandertop WP, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2009;72(7):635-642.

42. Deibert E, Barzilay B, Braverman AC, et al. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98(4):741-746.

43. Radolf S, Smoll N, Drenckhahn C, Dreier JP, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. Cerebral lactate correlates with early onset pneumonia after aneurysmal SAH. *Transl Stroke Res* 2014;5(2):278-285.

44. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1025-1031.

45. Schuiling WJ, Dennesen PJ, Rinkel GJ. Extracerebral organ dysfunction in the acute stage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 3(1):1-10.

46. Sato Y, Isotani E, Kubota Y, Otomo Y, Ohno K. Circulatory characteristics of normovolemia and normotension therapy after subarachnoid hemorrhage, focusing on pulmonary edema. *Acta Neurochir* 2012; 154(12):2195-2202.

47. Mayer SA, Fink ME, Homma D, et al. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1994; 44(5):815-820.

48. Piazza O, Venditto A, Tufano R. Neurogenic pulmonary edema in subarachnoid hemorrhage. *Panminerva Medica* 2011; 53(3):203-210.

49. Suzuki H, Sozen T, Hasegawa Y, et al. Subarachnoid hemorrhage causes pulmonary endothelial cell apoptosis and neurogenic pulmonary edema in mice. In:

Intracerebral Hemorrhage Research, vol.111 of *Acta Neurochirurgica Supplementum*, Vienna, Austria: Springer; 2011. pp.129-132.

50. Suzuki H, Sozen T, Hasegawa Y, Chen W, Zhang JH. Caspase-1 inhibitor prevents neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage in mice. *Stroke* 2009;40(12):3872-3875.

51. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; no.4.

52. Ulvi H, Demir R, Aygul R, Kotan D, Calik M, Aydin MD. Effects of ischemic phrenic nerve root ganglion injury on respiratory disturbances in subarachnoid hemorrhage: an experimental study. *Arch Med Sci* 2013; 9(6):1125-1131.

53. Ghosh S, Dey S, Maltenfort M, et al. Impact of Hunt-Hess grade on the glycemic status of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol India* 2012; 60(3):283-287.

54. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005; 33(7):1603-1609.

55. Jarhult J, Falck B, Ingemansson S, Nobin A. The functional importance of sympathetic nerves to the liver and endocrine pancreas. *Ann Surg* 1979; 189(1): 96-100.

56. Wang YY, Lin SY, Chuang YH, Sheu WH, Tung KC, Chen CJ. Activation of hepatic inflammatory pathways by catecholamines is associated with hepatic insulin resistance in male ischemic stroke rats. *Endocrinology* 2014; 155(4): 1235-1246.

57. Kumari S, Anderson L, Farmer S, Mehta SL, Li PA. Hyperglycemia alters mitochondrial fission and fusion proteins in mice subjected to cerebral ischemia and reperfusion. *Transl Stroke Res* 2012;3(2):296-304.

58. Feng W, Tauhid S, Goel S, Sidorov EV, Selim M. Hyperglycemia and outcome in intracerebral hemorrhage: from bedside to bench-more study is needed. *Transl Stroke Res* 2012; 3(1):113-118.

59. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DRJ, Rinkel GJE. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003;61(8):1132-1133.

60. 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;102(2):78-83.

61. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34(2):511-524.

62. Solomon RA, Post KD, McMurty III JG. Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm. *Neurosurg* 1984;15(3):354-361.

63. Fujioka M, Nishio K, Sakaki T, Minamino N, Kitamura K. Adrenomedullin in patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*

2000;31(12):3079-3083.

64. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, et al. Multivariate analysis of risk factors for QT prolongation following subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2003;7(3):R7-R12.

65. Vellimana AK. Potential implications of HCN channel dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci* 2012;32(27):9117-9118.

66. Van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JWB, et al. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2003;52(2):276-282.

67. Bradford CM, Finfer S, O'Connor A, et al. A randomised controlled trial of induced hypermagnesaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Crit Care Resusc* 2013;15(2):119-125.

68. Kudo K, Konta T, Degawa N, et al. Relationship between kidney damage and stroke types in Japanese patients. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(4):564-569.

69. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):933-939.

70. Nina P, Schisano G, Chiappetta F, et al. A study of blood coagulation and fibrinolytic system in spontaneous subarachnoid hemorrhage: correlation with hunt-hess grade and outcome. *Surg Neurol* 2001;55(4):197-203.

71. Ilveskero S, Juvela S, Siironen J, Lassila R. D-dimer predicts outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: no effect of thromboprophylaxis on coagulation activity. *Neurosurg* 2005;57(1):16-24.