

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Tijana R.Nastasović, mr sci.

**PREDIKTORI RAZVOJA NEUROGENOG
EDEMA PLUĆA KOD BOLESNIKA SA
ANEURIZMATSKIM
SUBARAHNOIDALNIM KRVARENJEM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2017.godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Tijana R.Nastasović, mr sci.

**PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF
NEUROGENIC PULMONARY EDEMA IN
PATIENTS WITH ANEURYSMAL
SUBARACHNOID HEMORRHAGE**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2017

Mentor:

Prof.dr sci med. Danica Grujić, neurohirurg
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komentor:

Prof.dr sci med. Branko Milaković, anesteziolog
Vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof.dr sci med. Nevena Kalezić, anesteziolog, predsednik komisije
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof.dr sci med. Miloš Joković, neurohirurg
Vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof.dr sci med. Bosiljka Vujisić Tešić, internista-kardiolog
Redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Zahvaljujem se

Prof. dr Danici Grujičić, svom mentoru,
*za ogromno znanje koje mi je nesebično prenela,
za veliku podršku da istrajem u svakom trenutku
i za neizmerno strpljenje koje je uvek imala.*

Prof.dr Branku Milakoviću, svom komentoru, učitelju i prijatelju,
*na prenesenom znanju, ukazanom poverenju
i podršci koju mi je uvek pružao.*

Prof.dr Jeleni Erić Marinković,
*koja mi je pokazala pravi put kroz statistiku u ovom doktorskom radu
i čiji su saveti i sugestije bili presudni da disertacija dobije svoj konačni oblik.*

Prof.dr Neveni Kalezić, prof.dr Milošu Jokoviću i prof.dr Bosiljki Vujisić Tešić,
članovima komisije, na korisnim sugestijama.

Prim.mr sci.dr Mili Stošić i prim.dr Mladenu Dostaniću,
svojim učiteljima iz neurointenzivne nege, na prenesenom znanju i veštinama.

Prim.mr pharm.Gordani Stošić,
na pomoći prilikom laboratorijske analize uzoraka i tumačenja.

Svojim kolegama i prijateljima sa Odeljenja anesteziologije i reanimatologije na
Klinici za neurohirurgiju, *na podršci i razumevanju.*

Kolektivu Klinike za neurohirurgiju KCS, *na podršci.*

Svojoj porodici,
*na ljubavi, razumevanju i strpljenju,
bez čega ova doktorska disertacija ne bi bila potpuna.*

*Valentini,
koja daje smisao i svrhu*

PREDIKTORI RAZVOJA NEUROGENOG EDEMA PLUĆA KOD BOLESNIKA SA ANEURIZMATSKIM SUBARAHNOIDALNIM KRVARENJEM

Sažetak

Uvod: Neurogeni edem pluća (NEP) je klinički sindrom koji se karakteriše akutnim početkom edema pluća posle značajnog insulta centralnog nervnog sistema (CNS).

Posledica je oslobađanje kateholamina u krv neposredno posle ruptуре aneurizme. Cilj ove studije je ispitivanje veze između EKG promena, vrednosti kardiospecifičnih enzima i biomarkera inflamacije na prijemu i drugog dana od prijema i pojave neurogenog edema pluća (NEP) kod pacijenata sa aneurizmatском SAH.

Materijal i metode: Ukupno 262 pacijenata sa aneurizmatском SAH (162 žene je prospektivno uključeno u studiju. Kliničke karakteristike, elektrokardiografske (EKG) promene i vrednosti serumskih kardiospecifičnih i inflamatornih biomarkera je određeno na prijemu, a EKG promene i vrednosti biomarkera i 2 dana nakon prijema i na dan nastanka NEP-a kod pacijenata koji su razvili NEP. Sve vrednosti biohumoralnih parametara su takođe i dihotomizovane na povišene i normalne. Svi pacijenti su podeljeni u dve grupe, na one koji su razvili NEP i koji nisu. Podaci su analizirani radi određivanja značajnosti razlike karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez i određivanja prediktora razvoja NEP-a. Da bismo isključili uticaj terapije na pojavu NEP-a, izdvojili smo pacijente primljene unutar 24 sata od nastanka SAH, podelili ih u grupu sa NEP-om i bez i analizirali podatke radi određivanja potencijalno različitih prediktora nastanka NEP-a.

Rezultati: 19 pacijenata (7.25%) je razvilo NEP. Pacijenti koji će razviti NEP su imali teži oblik SAH. Bilo je značajno više pacijenata ženskog pola, sa anamnezom hipertenzije (HTA). Srčano oštećenje je bilo teže kod pacijenata sa NEP-om, što je predstavljeno značajno višim prosečnim vrednostima kardiospecifičnih enzima ($p=0.000$), izuzev srčanog troponina I (cTnI) koji je bio značajno niži ($p=0.000$). Nezavisni prediktori nastanka NEP-a kod pacijenata sa aneurizmatском SAH su povišeni cTnI (OR 4.980, 95% CI 1.27-19.49, $p=0.021$) i leukociti (OR 22.195, 95% CI 3.99-123.50, $p=0.000$) kao i ženski pol (OR 5.253, 95% CI 1.14-24.16, $p=0.033$), Hant i Hesov gradus ≥ 3 (OR 12.593, 95% CI 1.27-124.79, $p=0.030$) i postojanje HTA (OR 3.922, 95% CI 1.07-14.39, $p=0.039$). Kod pacijenata primljenih unutar 24 sata od nastanka SAH, prediktori NEP-a su postojanje hidrocefalusa (OR 8.075, 95% CI 1.55-42.06, $p=0.013$), povišen cTnI (OR 16.182, 95% CI 2.46-106.21, $p=0.004$) i više vrednosti broja leukocita (OR 1.418, 95% CI 1.12-1.79, $P=0.004$).

Zaključak: Značajno više vrednosti kardiospecifičnih enzima su nadene kod pacijenata sa SAH-om koja se komplikovala pojavom NEP-a. Povišene vrednosti kardiospecifičnih enzima imaju aktivnu ulogu u predviđanju nastanka NEP-a, mada i broj leukocita može biti uključen u mogućnost predviđanja NEP-a.

Ključne reči: Subarahnoidalna hemoragija Neurogeni edem pluća Kardiospecifični enzimi EKG promene

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurohirurgija; Intenzivna nega

UDK BR. _____

PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF NEUROGENIC PULMONARY EDEMA IN ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE

Abstract

Background: Neurogenic pulmonary edema (NPE) is a clinical syndrome characterized by the acute onset of pulmonary edema after a significant central nervous system (CNS) insult. It's a consequence of releasing of catecholamines into blood immediately after aneurysmal rupture. The purpose of this project is to investigate the connection between cardiac biomarkers values on admission and occurrence of NPE in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Methods: 262 SAH patients (162 females) are prospectively included in the study. Clinical characteristics, electrocardiographic (ECG) changes, serum cardiac and inflammatory biomarkers were determined on admission, 2 days after admission and also on the day of development of NPE. The values of the biohumoral parameters were also dichotomized on elevated and normal. All of the patients were separated into two groups, which developed NPE and not. Data were analyzed in order to determine the significance of difference between parameters of the groups and to predict the development of NPE. With intention to exclude the influence of SAH therapy on occurrence of NPE, we excluded the patients admitted into the hospital within 24 hours of SAH onset and analyzed the data to determine the potentially different predictors of NPE.

Results: 19 patients (7.25%) developed NPE. Patients who will develop NPE sustained more severe SAH. There were significantly more women with history of hypertension (HTA). Cardiac damage was more severe in these patients as represented by significantly higher mean of all examined cardiac biomarkers ($p=0.000$), except cardiac troponin I (cTnI) which was significantly lower ($p=0.000$). Multivariate regression analysis revealed that elevated cTnI (OR 4.980, 95% CI 1.27-19.49, $p=0.021$) and white blood cells count (WBC) (OR 22.195, 95% CI 3.99-123.50, $p=0.000$) as well as being female (OR 5.253, 95% CI 1.14-24.16, $p=0.033$), Hunt and Hess of ≥ 3 (OR 12.593, 95% CI 1.27-124.79, $p=0.030$), and presence of HTA (OR 3.922, 95% CI 1.07-14.39, $p=0.039$) are also predictors of NPE. For the patients admitted within 24 hours of the SAH onset, predictors of NPE are presence of hydrocephalus (OR 8.075, 95% CI 1.55-42.06, $p=0.013$), elevated cTnI (OR 16.182, 95% CI 2.46-106.21, $p=0.004$) and higher WBC count (OR 1.418, 95% CI 1.12-1.79, $P=0.004$).

Conclusions: Significantly higher values of cardiac biomarkers were observed in SAH patients complicated by NPE. Elevated values of cardiac biomarkers play appear to play an active role in prediction of NPE, although white blood cells count may be involved in prediction of NPE.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage Neurogenic pulmonary edema Cardiac biomarkers
ECG changes

Scientific field: Medicine

Subfield: Neurosurgery; Intensive care

UDK N° _____

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
ANEURIZMATSKA SAH.....	2
1.1.1 Epidemiologija.....	2
1.1.2 Faktori rizika.....	3
1.1.3 Ishod.....	4
1.1.4 Dijagnoza.....	5
1.1.4.1 Klinička slika.....	5
1.1.4.2 CT i MR endokranijuma.....	7
1.1.4.3 Lumbalna punkcija.....	8
1.1.4.4 Dijagnoza aneurizme.....	8
1.1.5 Lečenje.....	10
1.1.5.1 Hirurško lečenje aneurizme, „kliping” (<i>engl.clipping</i>).....	10
1.1.5.2 Endovaskularni tretman.....	11
1.1.6 Lečenje cerebralnog vazospazma posle aneurizmatke SAH.....	12
1.1.7 Smanjenje rizika od rerupture posle aneurizmatke SAH.....	13
1.1.8 Lečenje hidrocefalusa posle aneurizmatke SAH.....	14
1.1.9 Lečenje epilepsije posle aneurizmatke SAH.....	15
SYSTEMSKE KOMPLIKACIJE ANEURIZMATSKE SAH.....	16
1.2.1 NEUROGENI OŠAMUĆENI MIOKARD (NOM).....	18
1.2.1.1 EKG promene.....	19
1.2.1.2 Srčane aritmije.....	20
1.2.1.3 Kardiospecifični enzimi.....	21
1.2.1.4 Disfunkcija LK.....	22
1.2.2 NEUROGENI EDEM PLUĆA (NEP).....	22
1.2.2.1 Definicija.....	22
1.2.2.2 Istorijat.....	22
1.2.2.3 Epidemiologija.....	23
1.2.2.4 Patofiziologija.....	23

1.2.2.5 Anatomsko poreklo NEP-a.....	24
1.2.2.6 Patogeneza NEP-a.....	25
1.2.2.6.1 Neuro-kardiogeni NEP.....	25
1.2.2.6.2 Neuro-hemodinamski NEP.....	26
1.2.2.6.3 „Blast” teorija.....	26
1.2.2.6.4 Adrenergička hipersenzitivnost plućnih venula.....	27
1.2.2.7 Klinička slika.....	28
1.2.2.8 Duferencijalna dijagnoza.....	28
1.2.2.9 Lečenje.....	29
1.2.2.10 NEP- različiti aspekti.....	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	31
3. METOD ISTRAŽIVANJA.....	32
3.1 Ispitanici.....	32
3.2 Klinički tok i praćenje.....	34
3.3 EKG, srčani i biomarkeri inflamacije (biohumoralne karakteristike).....	35
3.4 Neurološka procena.....	36
3.5 Statistička analiza podataka.....	37
4. REZULTATI.....	38
4.1 Deskripcija populacije.....	38
4.1.1 Sociodemografske karakteristike pacijenata.....	38
4.1.2 Kliničke karakteristike pacijenata.....	39
4.1.3 Faktori rizika za koronarnu bolest.....	39
4.1.4 Radiološke karakteristike.....	40
4.1.5 Neurohirurške karakteristike.....	40
4.1.6 EKG karakteristike na prijemu.....	40
4.1.7 Biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) na prijemu.....	41
4.1.8 Biohumoralne karakteristike (kao kategorijalne varijable) na prijemu.....	42
4.2 Razlike u karakteristikama kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	42

4.2.1 Razlika sociodemografskih karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	42
4.2.2 Razlika faktora rizika za koronarnu bolest kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	43
4.2.3 Razlika kliničkih karakteristike kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	43
4.2.4 Razlika radioloških karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	44
4.2.5 Razlika neurohirurških karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	44
4.2.6 Razlika EKG karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i ez.....	45
4.2.7 Razlika biohumoralnih karakteristika (kao numeričke varijable) kod pacijenata sa NEP-om i ez.....	46
4.2.8 Razlika u biohumoralnim karakteristikama (kao kategorijalne varijable) kod pacijenata sa NEP-om i bez.....	47
4.3 Deskripcija karakteristika pacijenata 2 dana nakon prijema.....	47
4.3.1 EKG karakteristike kod pacijenata 2 dana nakon prijema.....	47
4.3.2 Biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) 2 dana nakon prijema.....	48
4.3.3 Biohumoralne karakteristike (kao kategorijalne varijable) 2 dana nakon prijema.....	48
4.4 Razlika biohumoralnih markera u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez), ANOVA.....	49
4.5 Povezanost između srčanih biomarkera i EKG promena.....	54
4.6 Neurogeni edem pluća.....	55
4.6.1 Deskripcija karakteristika pacijenata na dan nastanka NEP-a.....	55
4.6.1.1 EKG karakteristike pacijenata na dan nastanka NEP-a.....	55
4.6.1.2 Biohumoralne karakteristike pacijenata (kao numeričkih varijabli) na dan nastanka NEP-a.....	56
4.6.1.3 Biohumoralne karakteristike pacijenata (kao kategorijalnih varijabli) na dan nastanka NEP-a.....	56
4.6.2 Prediktori nastanka neurogenog edema pluća na prijemu.....	57
4.6.2.1 Faktori rizika za nastanak NEP-a.....	57

4.6.2.2 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a– multivarijantna analiza.....	58
4.6.3 Prediktori nastanka neurogenog edema pluća kod pacijenata primljenih na dan krvarenja.....	59
4.6.3.1 Faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH.....	59
4.6.3.2 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a (kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH)- multivarijantna analiza.....	61
4.6.4 Prediktori nastanka neurogenog edema pluća 2 dana nakon prijema.....	62
4.6.4.1 Faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata 2 dana nakon prijema.....	62
4.6.4.2 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a kod pacijenata 2 dana nakon prijema- multivarijantna analiza.....	63
5. DISKUSIJA.....	64
6. ZAKLJUČCI.....	75
7. LITERATURA.....	77

1. UVOD

Subarahnoidalno krvarenje (subarahnoidalna hemoragija, SAH) predstavlja ekstravazaciju krvi u subarahnoidalni prostor- prostor između paučinaste i meke moždane opne koji pokriva centralni nervni sistem (CNS). Ovaj prostor ispunjen je likvorom. SAH može nastati spontano ili kao rezultat povrede glave (traumatska SAH). Vodeći uzrok netraumatske, spontane SAH je ruptura sakularne, intrakranijalne aneurizme (u 75-85% slučajeva) [1,2].

Aneurizmska SAH (u daljem tekstu SAH) predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Mada incidenca SAH varira značajno u populaciji, u zavisnosti od genetskih razlika, komorbiditeta i sigurnosti postavljanja dijagnoze, četvrtina pacijenata sa SAH umire, a jedna polovina preživelih ima trajan neurološki deficit [3]. Smrtnost od SAH je u padu zahvaljujući ranoj obliteraciji aneurizme i intenzivnom lečenju komplikacija kao što su hidrocefalus i odložena moždana ishemija (*engl. delayed cerebral ischemia, DCI*), što dovodi do poboljšanja funkcionalnog ishoda. Ne treba odustati od stalne procene koja intervencija pruža najveću korist pacijentu [3].

Neurogeni edem pluća (NEP) je sistemska komplikacija SAH koja se karakteriše akutnim nastankom edema pluća kod pacijenata sa iznenadnim centralnim neurološkim insultom [4]. Javlja se bez prethodne kardiovaskularne ili plućne patologije na osnovu kojih se može objasniti njegovo poreklo. NEP je teška, često fatalna komplikacija koja dodatno otežava lečenje SAH i pogoršava njen ishod.

Američka asocijacija za srce (American Heart Association, AHA) i Američka asocijacija za moždani udar (American Stroke Association, ASA) su 2012.godine izdale revidirani vodič sa preporukama za lečenje SAH [3].

1.1 ANEURIZMATSKA SAH

Ruptura intrakranijalne sakularne aneurizme predstavlja najčešći uzrok spontane SAH. Aneurizma je ispupčenje koje nastaje kao posledica slabosti zida arterija mozga i vremenom se uvećava. Najčešće se javlja na arterijama Vilisovog kruga (*lat.circulus Willisi*). Neaneurizmatska SAH, uključujući izolovano perimezencefalično subarahnoidalno krvarenje, čini oko 20% slučajeva i ima dobru prognozu sa retkim neurološkim komplikacijama [5].

Aneurizmatska SAH predstavlja poseban entitet zbog specifične etiologije i brutalnog kliničkog toka, visoke stope mortaliteta i morbiditeta, karakterističnih komplikacija koje su vezane za sekundarne moždane fenomene i ekscesivno oslobađanje kateholamina, te sveobuhvatnog terapijskog pristupa, konzervativnog i hirurškog. Više od 50% slučajeva aneurizmatske SAH ima fatalan ishod [5], dok 10-15% pacijenata umire pre dolaska u bolnicu [1]. Oni koji prežive često imaju neurološki [6] ili kognitivni deficit [5,7].

1.1.1 Epidemiologija

Tokom prethodnih nekoliko decenija incidenca SAH je stabilna. U meta-analizi Linna i sar [8], incidenca je bila 10.5 na 100 000 osoba godišnje. Najskorije studije koje govore o nižoj incidenci u odnosu na ranije studije mogle bi u potpunosti biti objašnjene povećanom proporcijom pacijenata ispitanim kompjuterizovanom tomografijom (*engl.computed tomography, CT*). U *virtuelnoj* studiji u kojoj je CT primenjen na sve pacijente, izračunata incidenca je 5.6 na 100 000 pacijenata godišnje [8]; to je neznatno niže od incidence 6.9 objavljene u studiji koja je obuhvatila 30-godišnji period u gradiću Olmstedu u državi Minesota (Olmsted, Minnesota) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) [9]. Prosečna starost pacijenata sa SAH je niža negoli za druge vrste moždanog udara, sa maksimumom u šestoj deceniji [10,11].

Pol, rasa i područje imaju značajan uticaj na incidencu SAH. Žene imaju 1.6 puta [95% interval poverenja (*engl.confidence interval, CI*) 1.5-2.3] veći rizik od muškaraca [8],

i pripadnici crne rase 2.1 put [95% CI 1.3-3.6] veći rizik od pripadnika bele [12]. U Finskoj i Japanu incidenca je znatno veća nego u drugim krajevima sveta (Tabela 1).

Tabela 1 Epidemiološke karakteristike SAH [8,13,14]

Incidenca	n/100 000 pacijenata godišnje (95% CI)
Ukupna	10.5 (9.9-11.2)
Finska	22.0 (20.0-23.0)
Japan	23.0 (19.0-28.0)
Drugi regioni	7.8 (7.2-8.4)
Virtuelna studija (100% CT)	5.7
Žene	7.1 (5.4-8.7)
Muškarci	4.5 (3.1-5.8)
Faktori rizika	OR (95% CI)
Rodak prvog stepena sa SAH	6.6 (2.0-21.0)
Hipertenzija	2.8 (2.1-3.6)
Pušenje	1.9 (1.5-2.3)
>2 jedinice alkohola dnevno	4.7 (2.1-10.5)
Ishod	n/100 (95% CI)
Letalitet	51.0 (49.0-53.0)

CT kompjuterizovana tomografija, OR unakrsni odnos šansi (*engl.odds ratio*), CI interval poverenja (*engl.confidence interval*)

Preuzeto iz: van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-278.

1.1.2 Faktori rizika

Važan faktor, ali onaj na koji se ne može uticati je porodična predispozicija za SAH. Između 5 i 20% pacijenata sa SAH imaju pozitivnu porodičnu anamnezu [15]. Srodnici

prvog stepena imaju 3 do 7 puta povećan rizik da dobiju SAH [16-20]. Kod srodnika 2.stepena, incidenca je slična onoj u opštoj populaciji [16].

SAH je takođe povezana sa specifičnim naslednim bolestima vezivnog tkiva, ali ovi pacijenti su manjina u grupi obolelih od SAH. Iako je autozomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB) najčešći nasledni poremećaj povezan sa SAH, javlja se kod samo 2% svih pacijenata sa SAH [21]. Druge genetske bolesti povezane sa SAH su Ehlers-Danlosov sindrom tip IV i neurofibromatoza tip I, ali ove veze su slabije nego između aneurizme i ADPBB, i ovi sindromi se retko nalaze kod pacijenata sa SAH [22,23]. Marfanov sindrom je često povezivan sa SAH-om, ali u kohorti pacijenata sa Marfanovim sindromom, nijedan nije imao atak SAH [24].

Faktori rizika na koje se može uticati su prikazani u sistematskom pregledu 8 longitudinalnih studija i 10 studija slučajeva i kontrola koje su ispunile prethodne metodološke kriterijume; samo su pušenje, hipertenzija i težak alkoholizam dokazani kao značajni faktori rizika, sa unakstnim odnosom (OR, *engl.*odds ratio) od 2 ili 3 [13]. U ovom pregledu, upotreba oralnih kontraceptiva nije predstavljala značajno povišen rizik, ali je nađeno da jeste u meta-analizi objavljenoj 2 godine kasnije (OR 1.42, 95% CI 1.12-1.80) [25]. Rizici nisu jasni za terapiju supstitucije hormonima ili za povišen nivo holesterola u plazmi [13].

1.1.3 Ishod

Letalitet kod SAH-a iznosi između 32 i 67% u pregledima populaciono-baziranih studija od 1960.godina do 2000. Prosečni je bio 51%. Od pacijenata koji su preživeli SAH, približno 1/3 ostaje zavisna od drugih [14]. Oporavak do nezavisnosti ne znači da je ishod dobar. U studiji kvaliteta života pacijenata posle SAH, samo 9 od 48 pacijenata (19%, 95% CI 9-33%) koji su bili nezavisni 4 meseca posle ataka SAH nisu imali značajnu redukciju u kvalitetu života [26]. Reevaluacija ove kohorte 18 meseci posle krvarenja pokazala je da se ishod poboljšao značajno u smislu hendikepa i kvaliteta života, ali da 15 od 48 pacijenata (31;95% CI 19-46%) nije imalo smanjenje kvaliteta života [2]. Poboljšanje u prvih 18 meseci je pokazalo da je dugoročno praćenje suštinsko u studijama efikasnosti novih

strategija za lečenje na funkcionalni ishod posle SAH. Uopšteno, samo manjina pacijenata sa SAH ima zaista dobar ishod. Relativno mladi ljudi kod kojih se javlja SAH sa lošim ishodom objašnjava zašto je gubitak potencijalnih godina života pre 65.godine komparabilan sa onim kod ishemijskog moždanog udara [27].

1.1.4 Dijagnoza

Klinička slika SAH je jedna od najkarakterističnijih u medicini. Konačna dijagnoza se postavlja na osnovu CT endokranijuma, a ako je nalaz na CT-u uredan, a postoji visoka sumnja za postojanje SAH, indikovano je uraditi lumbalnu punkciju. Takođe se dijagnoza SAH može postaviti i magnetnom rezonancom (MR) endokranijuma

Za postavljanje dijagnoze aneurizme, kao zlatni standard, koristi se digitalna subtrakciona angiografija (DSA), a kao alternativne metode postoje MR angiografija (MRA) i CT angiografija (CTA).

1.1.4.1 Klinička slika

Tipična karakteristika SAH je anamneza o naglo nastaloj, neobično jakoj glavobolji (kao udarac u potiljak). Period nekomunikativnosti >1h se javlja kod skoro polovine pacijenata, a fokalni znaci se razvijaju u isto vreme kao glavobolja ili neposredno zatim kod trećine pacijenata [28,29]. Pacijenti sa ovakvom kliničkom slikom zahtevaju dalje ispitivanje. Kod pacijenata kod kojih je glavobolja jedini simptom, teže je prepoznati ozbiljnost nastalog stanja. Klasično, glavobolja aneurizmalnog porekla se razvije u trenutku. Tada je važno razlučiti koliko brzo je nastala glavobolja. Pa ipak, čak i detaljna anamneza ne pravi relevantnu razliku između rupture aneurizme i bezazlenih oblika glavobolje kao što su benigna vaskularna glavobolja ili glavobolja usled kontrakcije mišića [30].

Drugi simptomi i znaci takođe nisu od pomoći u postavljanju dijagnoze: povraćanje se javlja kod 70% pacijenata sa rupturom aneurizme ali i kod 43% pacijenata sa bezazlenim glavoboljama. Takođe, prethodnu pojavu sličnih glavobolja (tzv. sentinel

glavobolja) opisuje 20% pacijenata sa SAH i 15% pacijenata sa bezazlenim glavoboljama [28]. Ukočenost vrata je čest znak kod SAH bilo kog uzroka, ali treba vremena da se razvije i onda ne može da se upotrebi za isključenje dijagnoze ako je pacijent viđen neposredno posle glavobolje. Ne javlja se kod pacijenata u dubokoj komi. Subhijaloidno krvarenje zahteva iskustvo sa fundoskopijom i javlja se kod oko 17% pacijenata, najmanje kod onih koji dospeju u bolnicu živi [31,32].

Ako je glavobolja jedini simptom, verovatnoća da je SAH uzročnik je samo 10% [30]. Pa ipak, zbog nepostojanja kliničke slike koja razlikuje SAH i bezazlene glavobolje u ranoj fazi, neophodna je dalja dijagnostika za sve pacijente sa epizodom jake glavobolje koja se javlja unutar nekoliko minuta. Diskomfor i troškovi oko 90% pacijenata sa bezazlenim glavoboljama prevazilaze korist onih 10% sa rupturiranom aneurizmom [33].

Teško je posumnjati na SAH ako pacijent nema anamnezu naglo nastale glavobolje ili ako su drugi simptomi dominantni u odnosu na glavobolju, kao što su epileptični napad ili konfuzno stanje ili ako su udruženi sa traumom glave. Epileptični napadi na početku aneurizmske SAH se javljaju u oko 6-16% pacijenata [34,35,36]. Većina pacijenata sa novonastalom epilepsijom starosti iznad 25 godina će imati neko drugo osnovno oboljenje, ali će biti postavljena sumnja na SAH ako je postiktalna glavobolja neobično jaka. Kod 1-2% pacijenata sa SAH se ispoljava stanje akutne konfuzije i kod ovih pacijenata nedostaje anamneza o naglo nastaloj glavobolji [37]. U diferencijalnoj dijagnozi akutnog konfuznog stanja, SAH ima udeo od nekoliko procenata svih pacijenata pregledanih na urgentnom odeljenju zbog akutnog konfuznog stanja [38]. Kod ovih pacijenata, dijagnoza se postavlja samo pažljivom heteroanamnezom dobijenom od strane svedoka koji otkriva iznenadan početak tegoba. Detektovanje fokalnog deficita ili odsustvo psihijatrijske anamneze bi trebalo da indikuju dalju CT dijagnostiku.

Ponekad je teško razdvojiti traumatsku od spontane SAH. Pacijent može biti pronađen sam pošto je pretučen ili udaren automobilom, bez spoljašnjih vidljivih povreda, pospan ili konfuzan, sa retrogradnom amnezijom, nesposobna da da valjane podatke ili ima zatezanje vrata što indikuje dalju CT dijagnostiku. Takođe, pacijent može da izazove saobraćajnu nesreću vozeći bicikl ili automobil tokom rupture aneurizme. Postavljanje dijagnoze je posebno teško kada pacijent zadobije i prelom lobanje posle pada usled

rupturirane aneurizme [39] ili kada trauma glave dovede do pucanja aneurizme [40]. Uvek treba biti obazriv kod povreda glave u saobraćaju ili sportu, posebno kada pacijent ima nesrazmernu glavobolju ili zateže vrat.

1.1.4.2 CT i MR endokranijuma

Kod sumnje na SAH, CT endokranijuma je prva linija ispitivanja. Karakterističan nalaz je hiperdenzna pojava krvi u bazalnim cisternama. Obrazac krvarenja često ukazuje na aneurizmu koja je krvarila [41], mada sa različitim stepenom sigurnosti [42]. Lažno pozitivna dijagnoza SAH na CT-u endokranijuma je moguća u prisustvu generalizovanog edema mozga, sa ili bez moždane smrti, koji dovodi do venske kongestije u subarahnoidalnom prostoru i na ovaj način imitira SAH [43,44].

Snimak CT-a bi trebalo pažljivo pregledati zbog malih količina subarahnoidalne krvi koje mogu lako biti previdene. Ako se i posle pažljivog pregleda ne vidi subarahnoidalna krv na snimku, aneurizmatička SAH se ne može isključiti. Čak i ako je CT glave urađen unutar 12 sati posle ataka SAH, studije su negativne u oko 2% pacijenata sa SAH [45].

CT endokranijuma može pomoći u razlikovanju spontane SAH od povrede mozga, ali aneurizmatički obrazac krvarenja se ne uočava odmah kod povređenih pacijenata [46]. Ako je povreda uzrok SAH, krv je obično ograničena na površinske sulkuse konveksiteta mozga, blizu mesta preloma ili intracerebralne kontruzije. Ovi nalazi otklanjanju sumnju oko mogućnosti postojanja rupturirane aneurizme. Pa ipak, pacijent sa frontobazalnim kontuzijama može imati obrazac krvarenja koji podseća na rupturu aneurizme prednje komunikantne arterije (*engl. artery communicans anterior, ACoA*) [47], dok se kod krvi u Silvijevoj fisuri ili cisterni ambiens teško može razlikovati povreda od rupture aneurizme samo prema obrascu krvarenja [48]. Kod pacijenata sa direktnom povredom vrata ili sa povredom glave povezanom sa snažnim pokretom vrata, povreda može biti neposredno praćena masivnom hemoragijom u bazalne cisterne nastalom od cepanja ili kompletne rupture jedne od arterija posteriorne cirkulacije, koja može biti fatalna [49,50].

MR endokranijuma sa FLAIR-om (*engl. fluid attenuated inversion recovery*) pokazuje SAH u akutnoj fazi relevantno kao i CT [51], ali nije praktična jer je manje

dostupna, a uznemireni pacijenti zahtevaju davanje anestezije. Posle nekoliko dana (do 40), MR je superiorna u odnosu na CT u detekciji subarahnoidalne krvi [52,53]. Ovo čini MR jedinstvenim metodom za identifikaciju mesta krvarenja kod pacijenata sa negativnim CT snimkom ali pozitivnom lumbalnom punkcijom (videti dalje), kao što su oni koji se obraćaju lekaru 1 do 2 nedelje posle nastanka simptoma [54].

1.1.4.3 Lumbalna punkcija

Lumbalne punkcija je neophodan korak u isključenju SAH kod pacijenata sa pozitivnom anamezom i negativnim snimkom CT-a ili MR. Lumbalnu punkciju treba raditi pravovremeno i sa uzetom anamnezom. Prvo pravilo je da najmanje 6 sati, a poželjno 12 sati treba da prođe od vremena nastanka glavobolje do spinalnog uboda. Odlaganje je bitno jer je potrebno vreme za hemolizu u likvoru i stvaranje bilirubina i oksihemoglobina [55]. Pigmenti daju likvoru žutu nijansu posle centrifugiranja (ksantohromija), tipičnu sliku za razlikovanje od krvi dobijene povredom usled uboda, koja se može dobiti do 2 nedelje kasnije [56].

Hospitalizacija ili zadržavanje pacijenata 6-12 sati od nastanka simptoma može biti praktičan problem ali još uvek nema alternative za razlikovanje krvi nastale ubodom od krvi koja je već prisutna u likvoru.

1.1.4.4 Dijagnoza aneurizme

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze aneurizme u okviru aneurizmatičke SAH je DSA. Ali, ova procedura je zahteva vreme i ima svoje komplikacije. Sistematski pregled tri prospektivne studije u kojima su pacijenti sa SAH odvojeni o drugih indikacija za DSA je pokazala incidencu komplikacija (prolaznih ili trajnih) od 1.8% [57]. Reruptura aneurizme tokom intervencije može nastati u 1-2% slučajeva [58,59,60]. Reruptura aneurizme u 6-časovnom periodu posle angiografije je procenjena na 5% [60], što je više od očekivane incidence.

MRA je sigurna ali manje pogodna u akutnoj fazi jer su pacijenti u ovoj fazi često uznemireni i zahtevaju intenzivan monitoring [61]. Pregled studija koje porede nalaze MRA i DSA kod pacijenata sa skorijom SAH, slepo očitanim, pokazao je senzitivnost u opsegu 69-100% za detekciju najmanje jedne aneurizme po pacijentu. Za detekciju svih aneurizmi, senzitivnost je 70-97%, sa specifičnošću u opsegu 75-100% [62]. U studiji skrininga za nerupturiranim aneurizmama kod rođaka prvog stepena pacijenata sa SAH, slaganje između neuroradiologa o prisustvu aneurizme je bilo loše, što ne iznenađuje, s obzirom na nisku prevalencu (4%) aneurizmi [63]. Uprkos svojim ograničenjima, ali zahvaljujući neinvazivnoj prirodi, MRA je pogodno sredstvo za dijagnozu aneurizmi kod rođaka osoba sa SAH [63,64,65].

CTA se zasniva na tehnici multislajsnog CT. Može se lako dobiti neposredno posle CT snimanja bez kontrasta posle kojeg se dobija inicijalna dijagnoza. Minimalno je invazivan i ne zahteva intra-arterijsku kateterizaciju. U poređenju sa MRA, uključuje zračenje i zahteva injekciju kontrasta na bazi joda, ali se jednostavnije izvodi, posebno kod kritično bolesnih pacijenata. Posle dobijanja podataka, što se dešava za vreme unutar jednog minuta, post-proceduralne tehnike su neophodne za dobijanje angiograma.

Senzitivnost CTA (u poređenju sa DSA) je 85-98%, u istom rangu sa MRA [62,66,67]. S druge strane, CTA može detektovati aneurizme koje nisu viđene konvencionalnom DSA [68]. U studiji u kojoj su upoređene CTA i DSA, kod 80 pacijenata sa SAH, neurohirurzi su ocenili CTA podjednako superiorno kao DSA u 83% (95% CI 73-90%) od 87 aneurizmi [69]. Ovo nije iznenađujuće, tako da je sve veći procenat pacijenata sa rupturiranim aneurizmom operisan uz pomoć CTA kao jedinom dijagnostičkom vizualizacionom metodom [70,71]. Nema sumnje da DSA napušta svoj put od tehnike pre tretmana za dijagnostiku moždanih aneurizmi, dok se CTA i MRA poboljšavaju i neurohirurzi i radiolozi su sve više srodni sa njim.

Tehnika transkranijalnog Dopplera se može kombinovati sa ultrazvukom (duplex tehnika) i sa kolornim kodiranjem (transkranijalna kolorno kodirana duplex sonografija). Skorija modifikacija kolor Dopplera nazvana Colour Doppler Energy ili Power Doppler nudi veliku senzitivnost prema protoku krvi u odnosu na standardnu vizualizaciju protoka [72]. Senzitivnost Power Dopplera povećava se dalje koristeći ultrazvučni kontrastni

agens, ali čak i tada senzitivnost je samo 55% sa specifičnošću od 83% [73]. Drugi nedostatak ove tehnike je da oko 15% pacijenata nema adekvatan koštani prozor, što sprečava adekvatnu insonaciju [74]. Takođe, tehnika je visoko zavisna od veštine operatora.

1.1.5 Lečenje

Pošto je potvrđena dijagnoza SAH, neophodna je hospitalizacija u na odeljenju neurohirurgije ili jedinici intenzivnog lečenja, u zavisnosti od stanja pacijenta na prijemu (Hant i Hesov gradus) zato što 15% pacijenata može nastaviti sa krvarenjem i neposredno posle prijema. Po isteku 24h, rizik od ponovnog krvarenja iznosi oko 40% tokom sledeće 4 nedelje [1].

1.1.5.1 Hirurško lečenje aneurizme, „kliping“ (*engl.clipping*)

Hirurška obliteracija aneurizme je vodeći tretman decenijama unazad. Sve do osamdesetih godina prošlog veka odlagana je do 10-12.dana od ataka zbog mnogih komplikacija koje su pratile ranu operaciju. Od tada, mnogi neurohirurzi su usvojili politiku ranog klipovanja aneurizme npr.unutar 3 dana od krvarenja. Glavni razlog je optimalna prevencija ponovnog krvarenja. Teoretska prednost rane operacije je smanjen rizik od ponovnog krvarenja. Rani tretman aneurizme je razumno i indikovano u većini slučajeva [75]. U randomizovanoj studiji prema vremenu operacije, 216 pacijenata je grupisano u tri grupe: operisani unutar 3 dana od ataka SAH, posle 7 dana ili u periodu između [76].Ishod je imao tendenciju da bude bolji rano posle ataka SAH u odnosu na kasnije, ali kako statistička značajnost nije dostignuta, nedostaci ne mogu biti isključeni. Isti rezultat je proistekao iz opservacionih studija, multicentrične studije iz Severne Amerike [77] i pregleda iz jedne institucije u Kembridžu (Cambridge), Velika Britanija [78]. Prva studija je dobila gori ishod kod pacijenata operisanih između 7.i 10.dana posle

krvarenja, što se poklapa sa vremenom najveće moždane ishemije [79] i cerebralnog vazospazma [80], dok su obe pojave najčešće od 4.do 12.dana.

1.1.5.2 Endovaskularni tretman

Nekada je ovaj način lečenja bio rezervisan za pacijente kod kojih je aneurizma bila nepogodna za „kliping” bilo zbog veličine ili lokalizacije aneurizme ili zbog opšteg stanja pacijenta. Od uvođenja kontrolisano odvojivih namotaja (*engl.* „coils”) za endovaskularno punjenje aneurizmi [81], endovaskularna embolizacija se sve više koristi. U nekim ustanovama je ovaj način lečenja prihvaćen kao inicijalni [82].

Brojne opservacione studije su publikovale stopu komplikacija, okluzije i rezultate kratkoročnog praćenja. Ovo je sumarizovano do marta 1997.godine kao sistematski pregled 48 odgovarajućih studija od oko 1383 pacijenata. Njih 900 je imalo rupturiranu aneurizmu [83]. Trajne komplikacije procedure su se javile kod 3.7% od 1256 pacijenata kod kojih su one praćene (95% CI 2.7-4.9%). Preko 90% okludiranih aneurizmi je postignuto kod skoro 90% pacijenata. Najčešća komplikacija bila je ishemija vezana za intervenciju čak i ako su pacijenti bili na heparinu. Druga najčešća komplikacija bila je perforacija aneurizme (kod 2% pacijenata). Većina aneurizmi lečenih na ovaj način bilo je lokalizovano na a.basilaris (AB), potom na a.carotis interna (ACI) i ACoA. A.pericallosa je teško dostupna i aneurizme na ovoj arteriji su činile samo 2% svih aneurizmi lečenih endovaskularno. Drugo nepristupačno mesto je trifurkacija a.cerebri mediae (ACM) (6% svih aneurizmi), zato što bar jedna od grana često izlaze iz aneurizme.

Indirektna poređenja između endovaskularnog i hirurškog lečenja nisu odgovarajuća, jer postoji mnogo razlika u dizajnu studije, pacijentima i aneurizmama. Štaviše, reruptura aneurizme se može javiti mesecima nakon naizgled uspešnog punjenja namotajima [84]. S druge strane, ne bi trebalo pretpostaviti da je hirurški tretman uvek definitivn: u retrospektivnom pregledu postoperativnih angiograma u seriji od 66 pacijenata sa rupturiranom aneurizmom i 12 dodatnih aneurizmi, tretiranih hirurškim klipom, kod 8% pacijenata je viđena aneurizma sa rezidualnim lumenom ili aneurizme koje prethodno nisu viđene [85]. Kontrolisane studije su neophodne za pacijente sa aneurizmama kod kojih nije

sigurno da li je pogodniji tretman hirurška ili endovaskularna obliteracija. Prva takva studija od 109 pacijenata nije pronašla razliku u ishodu za 3 meseca između hirurške i endovaskularne grupe [86].

1.1.6 Lečenje cerebralnog vazospazma posle aneurizmske SAH

Cerebralni vazospazam je odloženo suženje velikih arterija na bazi mozga posle SAH, koje je često udruženo sa radiografskim nalazom ili smanjenjem moždanog krvnog protoka i perfuzije distalnih regija koje snabdeva zahvaćena arterija. Posle aneurizmske SAH, angiografski vazospazam se viđa kod 30-70% pacijenata i tipičnim početkom 3-5 dana posle krvarenja, sa maksimalnim suženjem od 5.do 14.dana i postepenim smanjenjem tokom 2 do 4 nedelje [87,88]. U oko pola svih slučajeva, vazospazam se manifestuje kao pojava odloženog neurološkog ishemijskog deficita, koji sa jednakom verovatnoćom može da se smanji ili progredira do moždanog infarkta [87,89,90]. U istovremenim serijama, 15-20% takvih pacijenata je dobilo infarkt ili je umrlo od vazospazma uprkos maksimalnoj terapiji [91,92]. Drugačije gledano, udeo vazospazma u smrtnosti kod pacijenata koji su preživeli lečenje nakon SAH iznosi blizu 50%, a sa rerupturom i komplikacijama obliteracije aneurizme odgovorno je za ogromnu većinu ovih slučajeva [93]. Često je razvoj novog fokalnog deficita, neobjašnjivog prisustvom hidrocefalusa ili rerupture, prvi objektivni znak simptomatskog vazospazma. Neobjašnjivo povećanje srednjeg arterijskog pritiska može se pojaviti kao pokušaj cerebralne arterijske autoregulacije da poboljša cerebralnu cirkulaciju i spreči ishemiju.

Monitoring vazospazma sa transkranijalnim Dopplerom (*engl.*transcranial Doppler, TCD), kao pomoć kliničkoj opservaciji u jedinici intenzivnog lečenja je kontroverzno. Literatura nije saglasna sa njegovom senzitivnošću i specifičnošću. TCD monitoring je zavisian od osobe koja ga obavlja i u svakoj instituciji bi trebalo uspostaviti referentne vrednosti i kontrolu kvaliteta za ovaj vid monitoringa [94,95,96]. Apsolutne vrednosti TCD nalaza mogu biti pogrešno protumačene pod dejstvom hipertenzije/hipervolemije/hemodilucije („3-H”terapija), ali se Lindegardov (Lingedaard) odnos (odnos brzine u izabranom krvnom sudu prema brzini u istostranoj ekstrakranijalnoj

ACI) pokazao od pomoći u praćenju trenda [97,98,99,100,101]. Odnosi u opsegu 5-6 za supraklinoidnu ACI, prednju moždanu arteriju (*engl.* artery cerebral anterior, ACA), ACM i vertebrobazilarni (VB) sistem indikuju težak vazospazam koji se leči na osnovu kliničke situacije [102].

1.1.6 Smanjenje rizika od rerupture posle aneurizmske SAH

Reruptura aneurizme je udružena sa veoma visokim mortalitetom i lošom prognozom za funkcionalni oporavak kod preživelih. Rizik za rerupturu je maksimalan u prvih 2 do 12 sati posla krvarenja, sa incidencom između 4% i 13.6% u prva 24 sata [103-106]. Više od trećine rerupture se javlja u prva 3 sata od krvarenja, a skoro polovina u prvih 6 sati [107], a rana reruptura je je povezana sa ozbiljnijim ishodom od kasne [108]. Faktori povezani za rerupturom su duže vreme za rešavanje aneurizme, lošiji neurološki status na prijemu, inicijalni gubitak svesti, prethodna upozoravajuća glavobolja (jaka glavobolja koja traje >1h a ne dovodi do postavljanje dijagnoze SAH), veća aneurizma, mogući sistolni krvni pritisak veći od 160mmHg [105,106,109]. Genetski faktori, iako vode ka pojavi intrakranijalne aneurizme, izgleda da nisu povezani sa incidencom rerupture [110]. Rani tretman rupturirane aneurizme može smanjiti rizik od rerupture [111]. Među pacijentima koji su kasno primljeni u odnosu na početak krvarenja i koji su u periodu vazospazma, odložena obliteracija aneurizme je udružena sa povišenim rizikom od rerupture u odnosu na ranu intervenciju [112].

Postoji opšte mišljenje da se akutna hipertenzija treba kontrolisati posle ataka SAH i pre obliteracije aneurizme, ali nema stava o načinima smanjenja krvnog pritiska. Nikardipin može dati bolju kontrolu krvnog pritiska nego labetalol [113] i nitroprusid [114], mada podaci koji pokazuju razliku u kliničkom ishodu nedostaju. Mada sniženje cerebralnog perfuzionog pritiska može dovesti do moždane ishemije, kohortna studija kritično obolelih neuroloških bolesnika nije pronašla povezanost između upotrebe nikardipina i smanjenja pritiska kiseonika u mozgu [115]. Klevidipin, kratkodelujući kalcijumski antagonista je druga opcija za akutnu kontrolu hipertenzije, ali podaci za kontrolu krvnog pritiska u SAH nedostaju.

Pokazalo se da antifibrinolitici smanjuju incidencu rerupture kod odloženog tretmana aneurizmatске SAH. Jedan centar je započeo politiku kratkotrajne upotrebe aminokapronske kiseline tokom prevoda pacijenta. Takva upotreba vodi do smanjene pojave rerupture bez povećanja rizika za pojavu odložene moždane ishemije (*engl.* delayed cerebral ischemia, DCI), ali bez uticaja na tromesečni klinički ishod [116]. Postoji povećan rizik za duboku vensku trombozu ali ne i za plućni embolizam. Ni aminokapronska kiselina niti traneksamična kiselina nisu odobrene od strane američke Administracije za hranu i lekove (US Food and Drug Administration) za prevenciju rerupture.

1.1.8 Lečenje hidrocefalusa posle aneurizmatске SAH

Akutni hidrocefalus se javlja kod 15-87% pacijenata sa aneurizmatском SAH [234-240]. Hronični šant-zavisni hidrocefalus se javlja kod 8.9-48% pacijenata sa aneurizmatском SAH [117-126]. Postoji samo jedna randomizovana, kontrolisana studija u vezi sa tretmanom hidrocefalusa kod aneurizmatске SAH [127] i dve meta-analize [119,125]. Akutni hidrocefalus u vezi sa SAH se obično leči uz pomoć eksterne ventrikularne drenaže (EVD) likvora ili lumbalne drenaže. Stavljanje EVD je povezano sa neurološkim poboljšanjem [128-131]. Rizik za rerupturu aneurizme je ispitivan u 3 retrospektivne studije serije slučajeva, kod jedne je pronađen veći rizik od rerupture sa plasiranjem EVD-a [132], dok ostale 2 studije nije pronađen povećan rizik [133,134].

Lumbalna drenaža za lečenje hidrocefalusa je sigurna (bez povećanog rizika za rerupturu), ali je jedino ispitivana u retrospektivnim studijama [135-139]. Jedna od njih posebno evaluiira intraoperativnu lumbalnu drenažu za relaksaciju mozga [140]. Teoretski rizik od pomeranja tkiva posle stavljanja drena kod pacijenata sa teškom intrakranijalnom hipertenzijom treba razmotriti kada se odlučuje koji metod derivacije likvora treba odabrati, posebno kod pacijenata sa udruženim intraparenhimalnim hematomom. Kada se sumnja na opstruktivni hidrocefalus, treba se odlučiti za EVD. Preliminarni podaci sugerišu da je lumbalna drenaža povezana sa smanjenom incidenom vazospazma [135,139]. Serijske lumbalne punkcije kod pacijenata sa hidrocefalusom kod akutne SAH

su opisane kao sigurne, ali ove metode samo su procenjivane u malim retrospektivnim serijama [133,141].

Hronični hidrocefalus povezan sa SAH se obično tretira plasiranjem ventrikularno-peritonealnog (VP) šanta. Samo deo pacijenata koji razviju akutni hidrocefalus razvije šant-zavisni hronični hidrocefalus. Metod određivanja koji pacijenti zahtevaju VP šant je ispitivan u jednom centru, prospektivnom, randomizovanom, kontrolisanom istraživanju u kojem je 41 pacijent brzo oslobođen EVD-a (period oslobađanja 24 sata) i 40 pacijenata postepeno oslobođeno EVD-a (period oslobađanja 96 sati) [127]. Nije bilo razlike u stopi plasiranja šanta (63.4% kod brzog prema 62.5% kod postepenog), ali je grupa sa postepenim oslobađanjem bila 2.8 dana duže u jedinici intenzivnog lečenja ($P=0.0002$) i 2.4 dana duže u bolnici ($P=0.0314$) [127].

1.1.9 Lečenje epilepsije posle aneurizmatске SAH

Incidenca i lečenje epilepsija kod aneurizmatске SAH je kontroverzno. Još uvek ne postoji randomizovano, kontrolisano istraživanje za odluku o profilaksi i lečenju epilepsije [142,143]. Relativno visok procenat pacijenata sa SAH (skoro 26%) je ispoljilo epizodu sličnu epilepsiji [143-145], ali ostaje nejasno da li su ove epizode zaista epileptične prema poreklu [144,146]. Više skorijih retrospektivnih pregleda govore o nižoj incidenci epilepsija od 6% do 18% [147-150], a dve od ovih studija [148,150] su pronašle da većina ovih pacijenata navodi početak napada pre medicinske evaluacije. Odložena epilepsija se javlja u 3% do 7% pacijenata [148,150]. Retrospektivne studije su identifikovale nekoliko faktora rizika za razvoj rane epilepsije udružene sa SAH, uključujući aneurizmu na ACM [151], debljinu ugruška SAH [148], udruženi intracerebralni hematom [152-154], reruptura [148], infarkt [155], teško neurološko stanje [148] i anamneza hipertenzije [156].

1.2 SISTEMSKE KOMPLIKACIJE ANEURIZMATSKE SAH

U sistemske komplikacije aneurizmatske SAH spadaju elektrolitni poremećaji među kojima su najčešće hiper- ili hiponatremija, febrilnost, hiperglikemija, anemija, heparinom indukovana trombocitopenija i duboka venska tromboza, a od karakterističnih za insulte centralnog nervnog sistema, samim tim i za SAH: neurogeni ošamućeni miokard (NOM) i neurogeni edem pluća (NEP).

Hiper- i hiponatremija se često javljaju u akutnoj fazi posle ataka SAH [157,158]. Incidenca hiponatremije u SAH iznosi od 10% do 30%. Hiponatremija je hronološki povezana sa ultrasonografskim i kliničkim početkom vazospazma [159,160].

Hiponatremija se može razviti različitim mehanizmima posle SAH.

Sindrom cerebralnog gubitka soli (*engl.cerebral salt wasting syndrome, CSWS*) nastaje usled prekomerne sekrecije natriuretskih peptida i dovodi do hiponatremije usled natriureze, koja može dovesti do hipovolemije [161]. Dijagnoza CSWS je češća kod pacijenata sa teškim kliničkim statusom, rupturiranom aneurizmom na ACoA, hidrocefalusom i može biti nezavisan faktor rizika za loš ishod [162-164]. Nekonrolisane studije o korišćenju kristaloide ili koloida predlažu da agresivna nadoknada volumena može smanjiti rizik moždane ishemije posle SAH [165,166]. Jedna retrospektivna studija predlaže 3% rastvor NaCl za korekciju hiponatremije u ovakvim slučajevima [167]. Upotreba hipertonog rastvora NaCl se čini da povećava regionalni moždani krvni protok, pritisak kiseonika moždanog tkiva i pH kod pacijenata sa visokogradusnom SAH [168].

Dve randomizovane, kontrolisane studije su sprovedene radi evaluacije efekta fludrokortizona na korekciju hiponatremije i balansa tečnosti. Jedna studija je našla da fludrokortizon pomaže da se koriguje negativni balans natrijuma, a druga je izvestila o smanjenoj potrebi za tečnostima i povećanim nivoom natrijuma korišćenjem mineralokortikoida [169,170]. Slična randomizovana, placebo-kontrolisana studija je pokazala smanjenje natriureze i nižu stopu hiponatremije kod pacijenata sa SAH lečenim hidrokortizonom [171]. Vrednost albumina kao efikasnog volumen-ekspandera tokom vazospazma u SAH je predložena u nekontrolisanim studijama, ali ne postoji jasan dokaz njegove superiornosti u odnosu na kristaloide kod pacijenata sa SAH [172].

Febrilnost je najčešća sistemska komplikacija u SAH [173]. Prisustvo febrilnosti neinfektivne (centralne) etiologije je povezano sa ozbiljnošću lezije, debljini ugruška i razvoju vazospazma i može predstavljati pokazatelj sistemskog inflamatornog stanja podstaknutog krvlju i njenim produktima razgradnje [174-176]. Analiza registra prospektivno sakupljenih podataka indikuje da je febrilnost nezavisno povezana sa lošijim kognitivnim ishodom kod preživelih od SAH [177,178]. Bolji funkcionalni ishod je bio kod pacijenata sa boljom kontrolom febrilnosti [179].

I studije na životinjama i ljudske serije slučajeva su pokazale vezu između hiperglikemije i lošeg ishoda posle ishemijske lezije mozga [180-187]. Mehanizmi koji objašnjavaju ovakvu vezu kod ljudi su nejasni. Podaci dobijeni od pacijenata sa SAH koristeći istorijske kontrole za poređenje agresivnog i standardnog tretmana hiperglikemije ukazuju da efikasna kontrola glikemije posle SAH može značajno da smanji rizik lošeg ishoda kod ovih pacijenata [188]. Ipak, čak i nivo serumske glukoza unutar normalnih okvira može biti povezan sa energetsom metaboličkom krizom mozga i povećanjem odnosa laktat/piruvat kod pacijenata sa SAH-om lošeg gradusa [189].

Anemija je česta posle SAH i može da kompromituje isporuku kiseonika mozgu [190]. Transfuzija eritrocita u anemičnih pacijenata sa SAH dovodi do značajnog porasta u isporuci kiseonika mozgu i smanjenju odnosa ekstrakcije kiseonika [191]. Podaci dobijeni iz prospektivnih registara pacijenata sa SAH ukazuju da su više vrednosti hemoglobina povezane sa poboljšanim ishodom posle SAH [192,193]. Pa ipak, granica za transfuziju krvi je određena na nesistematski način i široko varira. Dalje, transfuzija eritrocita korišćena u svakodnevnoj praksi je povezana sa lošijim ishodom kod pacijenata sa SAH u nekim serijama [194,195]. Skoro je jedna prospektivna randomizovana studija pokazala sigurnost i mogućnost održavanja višeg hemoglobina kod pacijenata sa SAH koji su pod rizikom od vazospazma [196]. Optimalni nivo hemoglobina još nije poznat

Sistemske komplikacije SAH su i heparinom-indukovana trombocitopenija [197-199] i duboka venska tromboza. Incidenca heparinom-indukovane trombocitopenije na serijama 3 jedinstvena centra je oko 5% i izgleda da nije povezana sa upotrebom heparina za profilaksu već sa brojem angiografskih procedura koje su izvedene. Pacijenti sa

heparinom-indukovanom trombocitopenijom tip II izgleda da imaju višu stopu trombotskih komplikacija i simptomatski vazospazam/DCI, veću smrtnost i značajno nepovoljniji ishod. Nejasno je da li postoji praktično sredstvo za prevenciju heparinom-indukovane trombocitopenije, s obzirom na potrebu za heparinom tokom mnogih angiografskih procedura, ali je važno prepoznati komplikaciju da bi se izbegla dalja ekspozicija heparinom i koristile alternative heparina prema uputstvima hematologa [200]. U poređenju, duboka venska tromboza je dugo bila prepoznata kao relativno česta pojava posle SAH, posebno kod pacijenata koji su nepokretni zbog lošeg mentalnog statusa [201,202]. Pa ipak, u ispitivanim kohortama pacijenata kod kojih se koristi rutinska profilaksa (supkutani niskomolekularni heparini i eksterne pneumatske kompresivne čarape), skoriji podaci sugerišu da iako protokoli za skrining mogu identifikovati dodatne slučajeve asimptomatske tromboze, ne postoji značajna razlika u incidenci plućnog embolizma kod podvrgnutih skriningu i onih koji nisu.

1.2.1 NEUROGENI OŠAMUĆENI MIOKARD (NOM)

Neurogeni ošamućeni miokard (NOM) definiše se se kao lezija i disfunkcija miokarda koja se javlja posle akutne povrede mozga, a rezultat je dizbalansa autonomnog nervnog sistema (ANS). Spektar kardioloških abnormalnosti koje se javljaju predstavljaju elektrokardiografske (EKG) promene, poremećaji ritma, nekrozu miokarda, oslobađanje B-tipa natiuretskog peptida (BNP) i sistolnu i dijastolnu disfunkciju leve komore. Ovi poremećaji su reverzibilni i mada se lečenje zasniva na pažljivom monitoringu srčane funkcije, prvenstveno se treba usmeriti na osnovno neurološko stanje kako bi se omogućio neurološki oporavak [203].

Srce prilagođava svoj minutni volumen prema potrebama sistemskog metabolizma. Zbog toga što se ovi zahtevi menjaju brzo, rad srca je regulisan od strane specifičnih centara u CNS-u, a ne samo od strane cirkulišućih kateholamina. Postoji eksperimentalan dokaz i umeren stepen kliničkog dokaza da je akutna lezija mozga u vezi sa dizbalansom autonomne aktivnosti i posledičnom lezijom miokarda, aritmijama i iznenadnom srčanom smrću [203].

NOM se javlja kod traume glave, ishemijskog moždanog udara i intracerebralnog hematoma, ali je posebno čest kod SAH. Manje česti uzroci uključuju tumore, elektrokonvulzivnu terapiju, epilepsije i infekcije CNS-a kao što je meningitis.

U mnogim slučajevima su pacijenti neurološki izmenjeni te se anamneza ne može dobiti. Zato se mogu otkriti ehokardiografski (srčana disfunkcija), na Rtg snimku pluća (NEP), uzimanjem krvi za analizu srčanih biomarkera i uz pomoć EKG promena. Nisu retki pacijenti sa srčanim aritmijama i posledičnom hemodinamskom nestabilnošću i čak smrću [204,205].

1.2.1.1 EKG promene

Još 1954.godine je opisan prvi EKG obrazac koji se sastojao od dubokih negativnih T talasa, produženog QT intervala i velikih U talasa koji se sada smatraju karakterističnim za cerebrovaskularni akcident [203].

EKG promene se češće javljaju kod pacijenata sa intracerebralnim hematonom (60-70%) ili SAH (40-70%) u odnosu na one sa ishemijskim moždanim udarom (15-40%) [206]. Najčešća EKG promena je produženje QT intervala (45-71% pacijenata sa SAH, 64% pacijenata sa intracerebralnim hematonom i 38% sa ishemijskim moždanim udarom) [207-209]. Maligne komorske tahiaritmije uključujući „torsades de pointes” i iznenadnu srčanu smrt mogu pratiti produženje QT intervala kod pacijenata sa SAH [209]. Promene ST segmenta (uključujući ST elevaciju) se javljaju kod 22-35% pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom. Novi Q talasi se javljaju kod 10% pacijenata sa akutnim ishemijskim ili hemoragičnim moždanim udarom [209].

Hipertrofija leve komore na EKG-u se može naći kod 14% pacijenata sa SAH bez anamneze o bolesti koronarnih arterija [210]. Među ovima pacijentima, 43% nemaju anamnezu o hipertenziji. EKG promene reflektuju težinu neurološkog insulta i mogu predvideti mortalitet i druge neželjene kliničke ishode.

1.2.1.2 Srčane aritmije

Aritmije su posebno česte posle neurološkog insulta i mogu se javiti u skoro svih pacijenata sa SAH i 20-40% pacijenata sa ishemijskim udarom ili intracerebralnim hematomom. Poremećaji ritma uključuju bradikardiju, pretkomorsku tahikardiju, pretkomorski flater i fibrilaciju, komorske ekstrasistole, polimorfnu komorsku tahikardiju (*fr.* „torsades de pointes”), komorski flater i fibrilaciju [206]. Većina aritmija se javlja u prvoj nedelji posle ataka [211]. U retrospektivnoj studiji sa 150 pacijenata sa akutnim moždanim udarom, incidenca novonastalih aritmija iznosi 25% u poređenju sa 3% u kontrolnoj grupi [212]. Najčešći poremećaj ritma bila je atrijalna fibrilacija (14%), praćena komorskim aritmijama (5%). Sinusna bradikardija i supraventrikularne tahikardije su viđene kod 33% pacijenata sa traumatskom hemoragijom frontalnog režnja, dok su pretkomorske ekstrasistole često povezane sa temporo-parijetalnim krvarenjem. U prospektivnoj studiji Rema i sar. [213] pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom, komorske ekstrasistole su bile najčešće srčane aritmije praćene pretkomorskim ekstrasistolama, supraventrikularnim tahikardijama i fibrilacijom pretkomora. Prema studiji Sakra i sar. [207] najčešći poremećaj ritma kod pacijenata sa SAH je sinusna bradikardija. Za njom slede sinusna tahikardija (8.5%) i druge aritmije (5.7%), uključujući različite komorske ektopične obrasce i fibrilaciju pretkomora. Učestalost i težina aritmija su bili značajno viši kod pacijenata ispitivanih 48 sati od početka SAH, podvlačeći važnost ranog kontinuiranog EKG monitoringa [208]. Produžen QT interval je faktor rizika za multifokalnu ventrikularnu tahikardiju- „torsades de pointes”. Zbog visoke učestalosti produženog QT intervala kod pacijenata sa SAH-om, potencijalno se razmatra pojava „torsades de pointes”. Pa ipak, u jednoj studiji incidenca „torsades de pointes” iznosila je 0.4% pacijenata sa SAH-om, ali autori nisu mogli isključiti elektrolitne abnormalnosti kao sudelujućí faktor [214]. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima koji pokazuju da je QT interval kraći kod pacijenata sa hipomagnezemijom [215]. Odnos između produženog QT intervala i komorskih aritmija kod pacijenata sa SAH-om je ispitivan u studiji Frangiskakisa i sar. [216]. Komorske aritmije se vide kod 14% pacijenata. Produžen QT

interval je inicijalno prisutan kod 38% pacijenata i nije uvek povezan sa komorskim aritmijama.

1.2.1.3 Kardiospecifični enzimi

Oslobađanje kardiospecifičnih enzima (srčanih biomarkera, biomarkera nekroze miokarda) je često kod ishemijskog i hemoragičnog moždanog udara, ukazujući na pojavu miokardne nekroze. Povišeni nivoi kreatin-fosfokinaze (CPK) i kreatin fosfokinaze MB izoenzima (CPK-MB) se viđa ko 10-45% pacijenata. Nivo CPK-MB je u korelaciji je sa insultom-indukovanim EKG promenama ili srčanim aritmijama [206]. Povišen nivo CPK-MB se javlja približno 4 dana posle insulta, rastući sporije u poređenju sa infarktom miokarda i sa maksimumom pri nižim vrednostima.

Povišen srčani troponin I (cTnI) je opisan kod 20% do 28% pacijenata sa SAH-om. cTnI je senzitivniji u odnosu na CPK-MB u detekciji disfunkcije leve komore (LK) (cTnI 100% senzitivan i 86% specifičan prema 29% senzitivan i 100% specifičan CPK-MB) [217].

Disfunkcija LK je revrzibilna kod svih pacijenata u daljem toku. Sličan odnos između cTnI i disfunkcije LK je nađen u studiji Parekha i sar. [218]. Autori takođe nalaze da pacijenti sa težom SAH imaju viši nivo cTnI. Faktori rizika za nekrozu miokarda nakon SAH uključuju gradus neurološke lezije (prema Hantu i Hesu) i ženski pol [219]. Hant i Hesov gradus je snažan, nezavisan prediktor nekroze miokarda sugerišući nervno posredovani oblik miokardne lezije koja se javlja rano u toku SAH. Neposredno posle ataka SAH, povišen nivo BNP-a je povezan sa nekrozom miokarda, NEP-om, sistolnom i dijastolnom disfunkcijom LK [220]. NOM ima dugoročne kliničke implikacije posle neposrednog srčanog insulta. Dokazi nekoliko studija pokazuju vezu između lezije miokarda i negativnog neurološkog ishoda, posebno kod pacijenata sa SAH-om. Povišen cTnI posle ataka SAH je povezan sa povišenim rizikom za kardiopulmonalne komplikacije, DCI i smrt ili loš funkcionalni ishod na otpustu [221]. Povišen BNP je nezavisno povezan sa neželjenim neurološkim ishodom i predviđa mortalitet posle SAH [222,223].

1.2.1.4 Disfunkcija LK

Globalna ili regionalna sistolna disfunkcija LK je opisana kod 10-28% pacijenata sa SAH. Depresija ejekcione frakcije LK je opisana kod 15% pacijenata [210]. Češća je dijastolna disfunkcija koja se javlja u 71% pacijenata sa SAH-om. Povezana je sa težinom neurološke lezije i može dovesti do NEP-a kod mnogih pacijenata sa SAH-om [224]. Apikalna diskinezija LK (*engl.* Takotsubo cardiomyopathy) se često vidi na ehokardiografiji pacijenata sa SAH-om, a to je obrazac koji se razlikuje od tipičnog obrasca koji se viđa u koronarnoj bolesti. Bazalni i srednji segmenti anteroseptalnog i prednjeg zida LK su najčešće pogođeni. Nezavisni prediktori ovog obrasca su mlađe životno doba i aneurizma prednjeg sliva [210]. Obrazac apikalne diskinezije kod disfunkcije LK ukazuje na neurološki posredovan mehanizam povrede i negira okluziju ili vazospazam koronarnih arterija.

1.2.2 NEUROGENI EDEM PLUĆA

1.2.2.1 Definicija

Neurogeni edem pluća (NEP) je klinički sindrom koji se karakteriše akutnim nastankom edema pluća posle značajnog insulta centralnog nervnog sistema (CNS) [225]. Smatra se da je etiologija NEP-a naglo oslobađanje kateholamina u cirkulaciji koje dovodi do kardiopulmonalne disfunkcije. Širok je spektar oboljenja koja mogu dovesti do NEP-a, uključujući: 1) subarahnoidalnu hemoragiju (SAH), 2) povredu mozga, 3) povredu kičmene moždine, 4) intrakranijalnu hemoragiju, 5) epileptični status, 6) meningitis i 7) subduralni hematoma [226-230].

1.2.2.2 Istorijat

Sindrom NEP-a je poznat već više od jednog veka. 1903.g, Harvi Vilijams Kušing (Harvey Williams Cushing) je opisao vezu između povrede CNS-a i hemodinamske

disfunkcije [231]. 1908.g. Shanahan prikazuje 11 slučajeva akutnog edema pluća kao komplikacije epileptičnih napada [232].

1.2.2.3 Epidemiologija

Zbog toga što su mnoge kliničke informacije o NEP-u izvedene iz prikaza slučajeva i serije pacijenata sa autopsije, prava incidence NEP-a je nepoznata i verovatno potcenjena. Bilo koji akutni insult CNS-a (uključujući povredu kičmene moždine) može da dovede do edema pluća. Kod pacijenata sa SAH-om, incidence NEP-a se kreće od 2% do 42.9% [228,233,234].

Klinički, verovatnoća nastanka NEP-a posle SAH u korelaciji je sa odlaganjem hirurške intervencije, SAH-om porekla vertebralne arterije, te težini kliničke (gradus prema Hantu i Hesu, *engl.*Hunt and Hess grade) i radiološke prezentacije (gradus prema Fišeru, *engl.*Fisher grade) [234,235]. Pacijenti sa SAH koji razviju NEP imaju veći mortalitet, blizu 10% [228].

1.2.2.4 Patofiziologija

Patofiziološka veza između neuroloških, srčanih i plućnih stanja u NEP-u je predmet debate i kontroverzi od prepoznavanja NEP-a kao kliničkog entiteta. Zajednička nit između svih opisanih slučajeva NEP-a je težina i naglost prethodnog CNS insulta. Neurološka stanja koja uzrokuju nagli, brz i ekstremno porast intrakranijalnog pritiska (IKP) su pod većim rizikom za pojavu NEP-a [236,237].

Povišen nivo IKP-a u korelaciji je sa povišenim nivoom ekstravaskularne vode u plućima (*engl.*extravascular lung water, EVLW) i NEP-a [227,20]. Nagli porast IKP-a dovodi do neuronalne kompresije, ishemije ili oštećenja za koje se veruje da dovodi do intenzivne aktivacije simpatičkog nervnog sistema i oslobađanja kateholamina [227,239]. Ova fundamentalna uloga kateholamina je podržana činjenicom da blokada simpatičke aktivnosti u animalnim modelima preko intratekalnog lidokaina, infuzije fentolamina ili pretretmanom fenoksibenzaminom ublažava neuro-pulmonarni proces [240,241].

Pored farmakoloških načina, anatomski prekid nervnog puta (npr. transekcija kičmene moždine) je takođe pokazano da štiti od nastanka NEP-a [225]. U jednom animalnom modelu, NEP je sprečen odstranjenjem jednog plućnog krila praćenog reimplantacijom. Ovo je u suprotnosti sa edemom koji se razvija u inervisanom intrinzičkom plućnom krilu [242]. Kod ljudi, o NEP-u je izveštavano kod vojnika koji su umrli neposredno posle ustrelnog ranjavanja u glavu. Vojnici sa pratećom povredom kičmene moždine (i verovatno oštećenim nervnim putevima) nisu imali dokaz o edemu pluća na obdukciji [226]. Edem pluća je takođe dokazan kod pacijenata sa feohromocitomom, zbog oslobađanja kateholamina [243].

1.2.2.5 Anatomsko poreklo NEP-a

Mada tačan izvor simpatičkog izliva još nije identifikovan, određeni centri u mozgu su umešani. Ove „okidačke zone” uključuju hipotalamus i medulu oblongatu, posebno područja A1, A5, jedra solitarnog trakta (nuclei tractus solitarii) i area postrema [230]. Area A1 se nalazi u ventrolateralnom delu medule i sastoji se od kateholaminskih neurona koji se projektuju u hipotalamus [230]. Neuron iz aree A5, locirani u gornjem delu medule, projektuju se u preganglijske centre za simpatički izliv kičmene moždine [230]. Lezija aree A1 ili prekid eferentnih puteva između A5 i vratne kičmene moždine dovode do pojave NEP-a [244].

Stimulacija aree A5 takođe uzrokuje povećanje sistemskog krvnog pritiska [245]. Jedra solitarnog trakta i area postrema medule su takođe povezani sa nastankom NEP-a. Ove oblasti su povezane sa regulacijom respiracije i primaju input iz karotidnih sinusa. Kod životinjskih modela, obostrana iritacija jedara solitarnog trakta uzrokuje tešku hipertenziju i NEP [241]. Jednostrana stimulacija aree postreme takođe dovodi do ozbiljnih hemodinamskih promena, uključujući povišen minutni volumen srca, perifernu vaskularnu rezistenciju i hipertenziju [230]. Takođe, pokazano je da se NEP razvija nakon lezija hipotalamusa kod laboratorijskih životinja [246]. U seriji slučajeva od 22 pacijenata sa NEP-om, 11 je imalo značajne radiografske abnormalnosti hipotalamusa. Prisustvo lezije hipotalamusa kod pacijenata sa NEP-om ukazuje na goru prognozu [247].

1.2.2.6 Patogeneza

Preovlađujuće gledište je da autonomni odgovor na povišeni IKP igra važnu ulogu u patogenezi NEP-a. Ipak, šta se dešava mehanički na nivou plućnog vaskularnog endotela, ostaje nepoznanica i razmatra se teorijski. Nekoliko kliničko-patoloških paradigmi je predloženo da se objasni klinički sindrom NEP-a: 1) neuro-kardiogeni; 2) neuro-hemodinamski; 3) „blast teorija” i 4) hipersenzitivnost plućnih adrenergičkih venula [225].

Neuro-kardiogeni NEP

Dok je NEP tradicionalno smatran nekardiogenim oblikom edema pluća, postoji dokaz da kod jednog broja pacijenata neurološki insult dovodi do direktne miokardne lezije i razvoja edema pluća. Takotsubo kardiomiopatija je reverzibilno stanje koje se karakteriše depresijom srčane kontraktilnosti usled neurološkog „stresnog” događaja. Prolazno smanjenje miokardne relaksacije, dijastolna disfunkcija i globalna diskinezija srca kod Takotsubo kardiomiopatije može učiniti ove pacijente sklonim ka kardiogenom edemu pluća [248]. Connor je bio jedan od prvih istraživača koji je opisao miocitolizu i „contraction band” nekrozu na biopsijama miokarda kod neurohirurških pacijenata sa edemom pluća [249]. Od ovog originalnog istraživanja, opisano je nekoliko slučajeva srčane lezije povezane sa edemom pluća posle insulta CNS-a.

U retrospektivnoj analizi, pacijenti bez prethodne anamneze o srčanim bolestima su razvili akutni početak edema pluća povezanog sa SAH-om. Svi pacijenti su imali segmentne abnormalne pokrete zida miokarda na ehokardiogramu, blago do umereno povišene nivoe srčanih enzima, promene na EKG-u i povišen plućni arterijski pritisak zatvaranja (pulmonary artery occlusion pressure- PAOP). Kod ovih pacijenata je zabeleženo da su imali fokalnu miokardnu nekrozu, bez dokaza o infarktu i normalnim koronarnim arterijama [250]. Sličan opis reverzibilne srčane disfunkcije je opisan kod pacijenata sa povredom mozga i NEP-om [248].

Za sve oblike NEP-a se smatra da je simpatičko oslobađanje posle insulta CNS-a precipitirajući faktor. Specifično je da kod podskupa pacijenata sa neuro-kardiogenim

NEP-om, kateholamini indukuju direktno oštećenje miokarda. Ovo je podržano činjenicom da abnormalnosti pokreta zida miokarda koje se viđaju na ultrazvuku kod pacijenata sa neurogenim ošamućenim miokardom prate obrazac simpatičke nervne inervacije [251]. Slična oštećenja miokarda se javljaju kod pacijenata sa feohromocitomom, podržavajući ulogu kateholamina u patogenezi ošamućenog miokarda [252].

Neuro-hemodinamski NEP

Za razliku od direktnog toksičnog dejstva na miokard kao što je opisano, neuro-hemodinamska teorija smatra da je komplijansa komora indirektno izmenjena naglim porastom sistemskog i plućnog pritiska usled insulta CNS-a. U originalnoj studiji od Sarnoffa i Sarnoffa, značajan porast aortnog i plućnog pritiska je uočen posle injekcije trombina u cisternu magnu pasa i zečeva [253]. Autori su zabeležili da posle simpatičke aktivacije leva komora dostiže gornji limit rada za insuficijenciju i prestaje da efektivno pumpa protiv sistemskog pritiska. Pomeranje krvnog protoka iz visokorezistentne sistemske cirkulacije u niskorezistentnu plućnu cirkulaciju dovodi do hidrostatskog oblika NEP-a. Povećana veličina leve komore i plućnih vena kod životinja je dobro dokumentovano u ovoj studiji i autori posledično koriste termin „neuro-hemodinamski” edem pluća [253].

Nekoliko drugih životinjskih modela su dokumentovali veliku elevaciju leve pretkomore, sistemskih i plućnih pritisaka povezanih sa NE-om [236,240,254]. Sve životinje su razvile sistemsku hipertenziju, ali samo one sa značajnim povećanjem pritiska leve pretkomore i smanjenjem minutnog volumena srca su razvile NEP [236].

„Blast” teorija

Prethodne dve teorije sugerišu da promene u hidrostatskim i Starlingovim silama su centralne u nastajanju edema pluća posle insulta CNS-a. Mada hidrostatski pritisak može imati ulogu u patogenezi, ovaj mehanizam sam ne može objasniti prisustvo eritrocita i proteina u alveolarnom eksudatu pacijenata sa NEP-om [255,256]. Eksudativne

karakteristike plućne tečnosti ukazuju na to da alteracije u vaskularnoj permeabilnosti igraju ulogu u patogenezi NEP-a. Da bi se objasnilo prisustvo hidrostatskih faktora i kapilarnog „curenja”, Teodor i Robin (Theodore i Robin) su uveli „blast” teoriju NEP-a [257]. Slično neuro-hemodinamskom modelu, „blast” teorija pretpostavlja da ozbiljan i nagao porast sistemskog i plućnog pritiska usled oslobađanja kateholamina dovodi do pomeranja volumena krvi iz sistemske u plućnu cirkulaciju niskog pritiska. Ovaj porast plućnog venskog pritiska dovodi do razvoja transudativnog edema pluća. „Blast” teorija dalje pretpostavlja da akutni porast kapilarnog pritiska indukuje nivo barotraume sposobne da ošteti alveolo-kapilarnu membranu. Strukturno oštećenje plućnog endotela dovodi da vaskularnog curenja i perzistentnog, bogatog proteinima, edema pluća [257]. Edem pluća u vezi sa „blast” teorijom je rezultat 2 mehanizma koji deluju sinergistički: hidrostatski uticaj visokog pritiska i plućna endotelijalna lezija. Nekoliko prekliničkih modela podržavaju ovaj mehanizam [258,259]. Teodor i Robin u svojoj teoriji govore da je teško dokumentovati povišen sistemski i plućni pritisak u slučajevima NEP-a kod ljudi. Prema njihovoj teoriji, ovo se može objasniti činjenicom da se simpatičko oslobađanje i posledična hemodinamska nestabilnost javljaju na početku događaja kada je hemodinamski monitoring redak [257].

1.2.2.6.4 Adrenergička hipersenzitivnost plućnih venula

Mnogi izveštaji o NEP-u nosu dokazali hipertenziju usled simpatičkog oslobađanja i porast pritiska leve pretkomore kao što je opisano u prethodnim teorijama. Ovo ukazuje da sistemska hipertenzija i njen efekat na srčanu kontraktilnost ne mora uvek učestvovati u razvoju NEP-a. Alternativna hipoteza je da masivno simpatičko oslobađanje koje prati leziju CNS-a direktno pogađa plućno vaskularno korito i da se edem dešava bez obzira na sistemske promene. Ovo je teorija „adrenergičke hipersenzitivnosti plućnih venula”. Ovaj koncept neuralno indukovanih promena endotelijalnog integriteta je omogućen činjenicom da plućno vaskularno korito sadrži α - i β -adrenergičke receptore [260]. Kod ljudi, kontinuirani srčani monitoring tokom razvoja NEP-a kod pacijenata sa SAH i resekcijom tumora mozga nije pokazala prethodne hemodinamske promene [261-263]. Ovi nalazi

ukazuju da izolovana plućna venokonstrikcija ili endotelijalna disrupcija koje prate leziju CNS-a mogu biti odgovorne za stvaranje edema pluća [262,263].

1.2.2.7 Klinička slika

Opisana su 2 različita klinička oblika NEP-a. Rani oblik NEP-a je najčešći i javlja se od nekoliko minuta do nekoliko sati od nastanka SAH [230]. Odloženi oblici NEP-a se javljaju od 12 sati do nekoliko dana posle ataka SAH [230,263,264]. Naglo nastao respiratorni distres je impresivna klinička slika NEP-a. Pacijent postaje akutno dispnoičan, tahipnoičan i hioksičan za nekoliko minuta. Ružičast, penušavi ispljuvak se često viđa i obostrani pukoti se čuju auskultacijom. Simpatička hiperreaktivnost je česta i pacijent može biti febrilan, tahikardičan i hipertenzivan, a u krvnoj slici se može javiti leukocitoza. Na Rtg snimku pluća vide se obostrani hiperdenzni infiltrati [230]. Simptomi često spontano nestaju u sledećih 24 do 48 sati, ali kod pacijenata sa povredom mozga i povišenim intrakranijalnim pritiskom NEP često opstaje [225].

1.2.2.8 Diferencijalna dijagnoza

Dijagnozu NEP-a je teško postaviti zbog drugih sličnih stanja. Dijagnoza NEP-a je dijagnoza isključenja i prema definiciji zahteva dijagnozu nekardiogenog edema pluća u okviru neurološke lezije. Prekomerna hidracija se često primenjuje kod pacijenata sa neurološkom lezijom. Pacijenti sa SAH-om koji razvijaju vazospazam posebno su pod rizikom volumnog opterećenja i edema pluća [233]. Aspiraciona pneumonija je česta kod ovih pacijenata i mora se isključiti. Razlikuje se od NEP-a prema prisustvu sledećih znakova: povraćanje, želudačni sadržaj u orofarinksu, aspiracija viđena od strane osoblja i distribucije alveolarnih infiltrata u zavisnim delovima pluća. Nasuprot tome, NEP se karakteriše penušavim, sukričavim ispljuvkom i više centralnom distribucijom alveolarnih infiltrata na Rtg snimku pluća [230].

1.2.2.9 Lečenje

Iako su razne studije predstavile različite uzroke nastanka NEP-a, samo nekoliko njih je predstavilo specifične načine njegovog lečenja. Lečenje NEP-a se zasniva na lečenju osnovnog neurološkog stanja da bi se suprimiralo simpatičko oslobađanje odgovorno za leziju pluća. Napori su usmereni na smanjenje intrakranijalnog pritiska, uključujući dekompresiju i evakuaciju hematoma, osmotske diuretike, antiepileptike, resekciju tumora (kod pacijenata sa tumorom) i kortikosteroide. Sve ove mere su povezane sa poboljšanjem oksigenacije [228,246]. Farmakološka sredstva, posebno α -antagonisti, koji potencijalno prekidaju začarani krug hemodinamske nestabilnosti i posledičnu respiratornu insuficijenciju su obećavajući u životinjskim modelima [265-268]. Ali postoji samo nekoliko izveštaja o njihovoj upotrebi kod ljudi. U jednom prikazu slučaja, pacijent sa povredom glave je naglo razvio obostrane plućne infiltrate i hipoksemiju zajedno sa povećanjem krvnog pritiska, sinusnom tahikardijom i normalnim centralnim venskim pritiskom (CVP). Ovaj pacijent je uspešno lečen α -antagonistom, hlorpromazinom, što je dokazano brzim poboljšanjem oksigenacije i hemodinamike. Nivoi kateholamina nisu mereni [269]. S druge strane, prema Dinu i Grantu (Deehan i Grant), adrenergička stimulacija i povećanje sistemske vaskularne rezistencije se mogu lečiti β -adrenergičkim agonistima. Oni izveštavaju o različitom poboljšanju funkcije miokarda upotrebom dobutamina kod pacijenata sa NEP-om [270].

1.2.2.10 NEP- različiti aspekti

Iako svi slučajevi NEP-a nastaju u okviru insulta CNS-a i posledica su simpatičke aktivacije, efekti na kardiopulmonarni sistem mogu se razlikovati. Neki pacijenti mogu razviti direktnu leziju miokarda i koja dovodi do insuficijencije leve komore i edema pluća. Drugi razvijaju edem pluća nekardiogenim mehanizmima kao što je opisano u delu o hipersenzitivnošću plućnih venula. Razlika između ova dva oblika, kardiogenog i nekardiogenog, je važna u kliničkoj praksi. Prema Dejvisonovoj (Danielle Davison) i saradnicim [225], predloženi su sledeći dijagnostički kriterijumi za podskup pacijenata sa

NEP-om: 1) prisustvo bilateralnih infiltrata; 2) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$; 3) bez dokaza o hipertenziji leve pretkomore; 4) povreda CNS-a (dovoljno teška da dovede do značajnog povećanja IKP-a); 5) odsustvo drugih uzroka akutnog respiratornog distresa ili ARDS-a (npr. aspiracija, masivna transfuzija krvi, sepsa). Za pacijente koji ispunjavaju kriterijume za NEP, merenje serumskih kateholamina može biti od koristi. Kod pacijenata kod kojih vrednosti krvnog pritiska dozvoljavaju, upotreba α -adrenergičkih antagonista (fentolamin) se može razmotriti.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

- A. Utvrđivanje incidence nastanka NEP-a;
- B. Ispitivanje značajnosti razlike između vrednosti:
 1. kliničko-radioloških karakteristika (težine kliničke slike (prema Hantu i Hesu) i krvarenja na CT-u endokranijuma (prema Fišeru) i lokalizacije aneurizme, učestalosti faktora rizika za koronarnu bolest, neuroloških karakteristika),
 2. biohumoralnih karakteristika (srčanih i biomarkera inflamacije, apsolutnih i kao kategorijalne varijable),
 3. elektrokardiografskih karakteristika (i poremećaja ritma) na prijemu, kod bolesnika sa NEP-om i bez.
- C. Ispitivanje značajnosti razlike između vrednosti biohumoralnih (srčanih i biomarkera inflamacije, apsolutnih i kao kategorijalne varijable) i elektrokardiografskih karakteristika i poremećaja ritma dva dana od prijema kod bolesnika sa i bez NEP-a.
- D. Ispitivanje povezanosti između vrednosti biohumoralnih karakteristika (srčanih i biomarkera inflamacije, apsolutnih i kao kategorijalne varijable) i elektrokardiografskih karakteristika na prijemu kod bolesnika sa i bez NEP-a.
- E. Utvrđivanje prediktora nastanka i razvoja NEP-a.

3. METOD ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju je korišćena prospektivna kohortna studija.

Ispitanici

Ispitivanje je izvedeno na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Studijom je uključeno 262 bolesnika sa aneurizmatском SAH, lečenih na ovoj klinici od avgusta 2009.godine do januara 2014.godine. Kriterijum za uključenje u studiju bili su: pacijenti od 18 godina života i više i potvrđena dijagnoza aneurizmatске SAH kompjuterizovanom tomografijom (CT) i CT angiografijom [271]. Ako je CT angiogram bio negativan, a sumnja na postojanje aneurizme je bila velika, CT angiografija je ponovljena posle 2 dana. Prema lokalizaciji krvareće aneurizme, pacijenti su podeljeni u 2 grupe, na grupu sa aneurizmom u prednjem slivu Vilisovog kruga (na a.communicans anterior- ACoA, a.cerebri media- ACM, a.carotis interna- ACI, a.pericallosa) i grupu sa aneurizmom u zadnjem slivu (a.communicans posterior- ACoP, a.basilaris- AB, a.posterior inferior cerebelli- PICA). Takođe je zabeleženo da li pacijent ima višestruke aneurizme.

Vreme između početka SAH i prijema u bolnicu bilo je manje od 96 sati. Svim pacijentima sa sumnjom na SAH odmah je urađen Rtg snimak pluća. Pacijenti su isključeni iz studije ako su imali anamnezu o preležanom infarktu miokarda, kardiomiopatiji ili kongestivnoj srčanoj insuficijenciji.

Protokol studije je odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (Br.440/VI-11). Tajnost o identitetu pacijenata je bila obezbeđena. Protokol studije je bio skladu sa vodičima institucije.

Posle uključnja u studiju, demografski i klinički podaci su sakupljeni od pacijenata i članova porodice i pregledom medicinske dokumentacije. Ovi podaci uključuju godine života, pol i faktore rizika za koronarnu bolest (hipertenziju, pušenje, hiperlipidemiju, diabetes mellitus i pozitivnu porodičnu anamezu). Srčana frekvenca (F) i sistolni krvni pritisak (*engl.*systolic blood pressure, SBP) na prijemu su zabeleženi. Težina neurološkog deficita je određena koristeći kliničku klasifikaciju prema Hantu i Hesu (Tabela 2) [272] i

radiološku Fišerovu klasifikaciju (Tabela 3) [273]. Pacijenti su podjeljeni u dve grupe: kao lakši oblik SAH, sa Hant i Hesovim gradusom I i II i oni su primljeni na odeljenje neurohirurgije, a sa gradusom III-V kao teži oblik SAH i primljeni su u neurohiruršku intenzivnu negu (*engl.* neurosurgical intensive care unit, NICU).

Tabela 2 Klinička klasifikacija SAH prema Hant i Hesovoj skali [272]

Gradus	Klinička slika
I	Asimptomatski ili blaga glavobolja, blago zatezanje vrata
II	Umerena do jaka glavobolja, zatezanje vrata, bez neurološkog deficita izuzev paralize kranijalnih nerava
III	Pospanost, letargija ili konfuznost, blagi neurološki deficit
IV	Stupor i/ili umerena do teška hemipareza, moguća rana decerebraciona rigidnost i vegetativna nestabilnost
V	Duboka koma, decerebraciona rigidnost, moribundno stanje

Preuzeto iz Hunt WE, Hess RM. Surgical risk is related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1968;28:14-20.

Tabela 3 Radiografska klasifikacija (CT nalaz) SAH prema Fišerovoj skali [273]

Gradus	Radiološki (CT nalaz)
I	Bez vidljive krvi
II	Difuzna SAH ili sloj krvi tanji od 1mm (interhemisferično, insularno ili u cisterni ambiens)
III	Lokalizovan ugrušak i/ili sloj krvi deblji od 1mm u vertikalnoj ravni
IV	Intracerebralni ugrušak ili intraventrikularna krv sa difuznim krvarenjem ili odsustvom krvi u bazalnim cisternama

Preuzeto iz Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9.

3.2 Klinički tok i praćenje

Svaki pacijent je pregledan dnevno s ciljem da se dijagnostikuje NEP. Klinički kriterijumi za NEP uključuju auskultatorno prisustvo kasnoinspirijumskih pukota koji ukazuju na tečnost u plućima i postojanje ružičastog penušavog sputuma ili trahealnog aspirata. Radiografski kriterijumi za NEP su uključili obostrane alveolarne i intersticijalne plućne infiltrate sa gubitkom demarkacije hilarnih senki (tzv.slika „leptira”) bez dilatacije srčane senke (kardiorakalni indeks, CTI <50%) na Rtg snimku pluća [274]. Svi Rtg snimci pluća su interpretirani od strane specijalista radiologije koji nisu znali kliničku sliku pacijenata. Pacijentima koji su ispunili kriterijume, kliničke i radiografske, postavljena je dijagnoza NEP-a. Od 262 pacijenata, 19 (7.25%) je razvilo NEP. Svim pacijentima sa NEP-om su urađene arterijske gasne analize i određen je tip respiratorne potpore. Vreme pojave NEP-a od nastanka SAH je određeno.

Potreba za inotropnom ili vazopresornom potporom kao i vreme početka potpore je zabeleženo. Svi pacijenti u NICU su imali kontinuirani elektrokardiografski (EKG)

monitoring i neinvazivni monitoring krvnog pritiska (*engl.* blood pressure, BP), kao deo standardne kliničke prakse. Mada su centralni venski kateteri (CVK) plasirani rutinski, plućni arterijski kateteri nisu stavljeni [228].

Kod svih pacijenata intravenska infuzija nimodipina je započeta sa 5 µg/kg/h i progresivno je povećavana tokom sledećih 5 sati do maksimalne doze od 25 µg/kg/h. Ova doza je održavana 21 dan ako nije bilo neželjenih efekata kao što je hipotenzija koji su doveli do smanjenja doze ili privremenog prekidanja terapije nimotopom. Kod pacijenata sa Hant i Hesovim gradusom ≥ 3 je započeta intravenska infuzija 20% manitola u prvoj dozi od 0.7 g/kg, a onda je nastavljena dozom od 0.35 g/kg na svakih 6-8 sati, sledeća 4 dana. Modifikovana 3-H terapija (hipertenzija, normovolemija, hemodilucija) je započeta kod svih kao prevencija vazospazma, dok je kod pacijenata koji su pokazivali znakove vazospazma i kod kojih je kardiocirkulatorni status to dozvoljavao, primenjena i hipervolemija. Kod pacijenata koji su razvili NEP, cilj nam je bio da budu normovolemični umesto hipervolemični kako bi se sprečilo pogoršanje kardiocirkulatornog i respiratornog sistema.

Ako je pacijent zahtevao kontinuiranu sedaciju u NICU, midazolam (0.1-0.2 mg/kg/h) u kombinaciji sa remifentanilom (0.05-0.2 µg/kg/min) su korišćeni. Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija su započinjane kada je to bilo indikovano klinički.

3.3 EKG, srčani i biomarkeri inflamacije (biohumoralne karakteristike)

Svaki pacijent je ispitan na dan prijema i 2 dana od prijema. Pacijenti koji su razvili NEP su procenjeni i na dan razvoja NEP-a.

Na svaki dan ispitivanja, 12-kanalni EKG je urađen svakom pacijentu u potrazi za ST-T promenama (ST depresija ili elevacija, negativni, bifazni ili zaravnjeni T talasi), produženim QTc intervalom, poremećajima ritma i komorskim ekstrasistolama. Svi EKG zapisi su pregledani od strane interniste-kardiologa.

Svakog studijskog dana, uzimani su uzorci krvi za analizu sledećih srčanih i biomarkera inflamacije: kreatin fosfokinaza (CPK), kreatin fosfokinaza MB izoenzim

(CPK-MB), kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija- mass (CPK-MB mass), mioglobin, troponin I (TnI), C-reaktivni protein (CRP), leukocita (Le) i glikemije.

Ukupna serumska aktivnost CPK je određivana standardnom spektrofotometrijom, kao i aktivnost izoenzima CPK-MB. Serumski nivo TnI je meren enzimskom hemiluminescencijom, kao i nivo CPK-MB mass. Nivo mioglobina je meren hemiluminescencijom mikročesticama, dok je CRP meren turbidimetrijom. Broj leukocita i glikemija su određivani na standardan način.

Nivoi TnI i ostalih biomarkera su dihotomizovani kao povišeni (za vrednosti koje prelaze gornju granicu referentnih vrednosti) ili ne.

Sledeće vrednosti biomarkera su uzete kao povišene: CPK > 150 IU/L kod žena i 200 IU/L kod muškaraca; CPK-MB > 24 IU/L i CPK-MB mass > 5 ng/mL; TnI > 0.04 ng/mL i mioglobin > 110 ng/mL; CRP > 5 mg/L; broj Le > 9.7×10^9 /L; glikemija > 6.1 mmol/L.

Vreme od nastanka simptoma SAH do merenja biomarkera je zabeleženo za svakog pacijenta i bilo je manje od 96 sati. Prema vremenu nastanka simptoma SAH, pacijenti su podeljeni u dve grupe- primljene unutar 24 sati od nastanka krvarenja i kasnije. Takođe su prema načinu lečenja podeljeni u grupu kod kojih je aneurizma hirurški/endovaskularno obliterated (u prve 2 nedelje) ili nije rešena.

Svi pacijenti praćeni su 3 meseca od nastanka SAH i konačan ishod prema Glazgovskoj skali ishoda (Glasgow Outcome Scale, GOS) je određen, (pri čemu je ocena 1- letalan ishod, 2- perzistentno vegetativno stanje, 3- teška nesposobnost uz zavisnost od drugog lica, 4- umerena nesposobnost bez zavisnosti od drugog lica, 5- blaga nesposobnost sa minimalnim deficitom). Ishod prema GOS nije uziman u obzir kao prediktor razvoja NEP-a.

3.4 Neurološka procena

Svaki pacijent je neurološki ispitivan radi potrage za znacima hidrocefalusa, DCI ili rerupture. U slučaju neurološkog pogoršanja, urađen je CT endokranijuma. Zabeleške o

postojanju hidrocefalusa, reruturne ili epi napada odnose se na prvih 7 dana od hospitalizacije. Nismo uzeli u razmatranje zabeleške o DCI.

3.5 Statistička analiza podataka

262 pacijenata je podeljeno u grupe prema tome da li su razvili NEP ili ne. Studijski podaci su analizirani deskriptivnim i inferencijalnim statističkim metodama bilo parametarskog bilo neparametarskog tipa.

Podaci su opisani kao frekvence i procenti u slučaju kategorijalnih varijabli, a kao srednje vrednosti i standardne devijacije (SD) za kontinuirane varijable. Normalna distribucija kontinuiranih varijabli je procenjena Kolmogorov-Smirnovljevim (Kolmogorov-Smirnov) testom. Značajnost razlika ispitivana je odgovarajućim statističkim testovima, uključujući i analizu varijanse (ANOVA). Za poređenje između grupa sa NEP-om i bez, χ^2 -test i Fišerov (Fisher) test tačne verovatnoće su korišćeni za kategorijalne varijable, dok su Studentov (Student) t-test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev (Mann-Whitney) U test korišćeni za kontinuirane varijable, prema uslovima za primenu odgovarajućeg testa.

Uni- i multivarijantna logistička regresiona analiza su korišćene za identifikaciju varijabli koje mogu predvideti pojavu NEP-a. Pirsonova (Pearson) korelacija je ispitivana između svih potencijalnih prediktora. Program SPSS 22 (IBM, Chicago, Illinois) je korišćen za statističku analizu i $p < 0.05$ je uzeto kao statistički značajno.

Da bismo minimizovali efekte SAH terapije na rezultate, uradili smo dodatnu statističku analizu podataka i uzeli u obzir samo pacijente primljene na kliniku unutar 24 sata od nastanka SAH za uni- i multivarijantnu regresionu analizu.

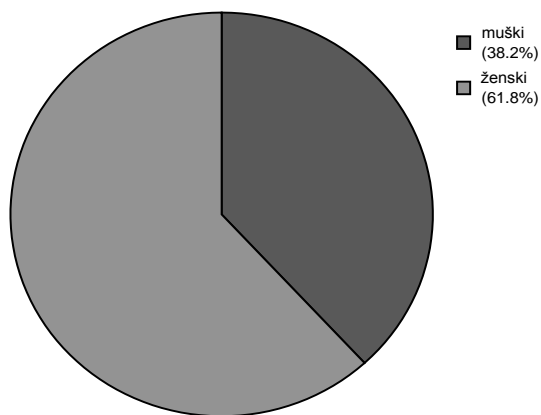
4. REZULTATI

4.1 Deskripcija populacije

Studija je uključila 262 pacijenata, 162 žene (61.8%) i 100 muškaraca (38.2%). Od njih je 19 (7.25%) razvilo NEP. Ukupan broj ispitanih pacijanata sa SAH-om bio je 368. Broj pacijenata isključenih iz studije je bio 106 (28.8%). Razlozi za isključenje su sledeći: 54 pacijenata bilo je primljeno u bolnicu više od 96 sati od početka SAH, 21 pacijent je imao anamnezu o preležanom infarktu miokarda ili koronarnoj bolesti, 16 pacijenata je imalo anamnezu kardiomiopatije i 15 o kongestivnoj srčanoj insuficijenciji.

4.1.1 Sociodemografske karakteristike pacijenata

Prosečna starost bolesnika koji su ušli u studiju bila je 52.2 ± 10.9 godina, minimum je bio 18 godina, a maksimum 81 godina. Kao što je prikazano na Grafikonu 1, bilo je 61.8% žena (162) i 38.2% muškaraca (100).



Grafikon 1 Učestalost pacijenata prema polu

4.1.2 Kliničke karakteristike pacijenata

U Tabeli 4 prikazane su kliničke karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje.

Tabela 4 Kliničke karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje

Kliničke karakteristike	
Hant i Hesov gradus ≥ 3 , n (%)	171 (65.3)
SBP (x \pm SD), mmHg	148.8 \pm 24.4
Frekvencija (x \pm SD), min ⁻¹	82.1 \pm 16.0
Prijem na dan ataka SAH, n (%)	129 (49.2)
Letalan ishod, n (%)	40 (15.3)

SAH subarahnoidalna hemoragija, SBP sistolni krvni pritisak (systolic blood pressure), SD standardna devijacija

Oko 2/3 pacijenata je imalo težak oblik SAH na prijemu (Hant i Hesov gradus ≥ 3). Pacijenti su na prijemu imali prosečne vrednosti sistolnog pritiska 148.8 \pm 24.4 mmHg i srčanu frekvencu 82.1 \pm 16.0min⁻¹. Polovina pacijenata je hospitalizovano u prva 24 sata od nastanka SAH. 15.3% pacijenata je imalo letalan ishod.

4.1.3 Faktori rizika za koronarnu bolest

U Tabeli 5 prikazane su učestalosti faktora rizika za koronarnu bolest. Od faktora rizika najučestalija je bila hipertenzija (38.2%), potom hiperlipidemija (29.4%), pozitivna porodična anamneza (26%) i pušenje (25.2%). Najmanji procenat pacijenata je imao dijabetes (17.6%).

Tabela 5 Učestalost faktora rizika za koronarnu bolest

Faktori rizika za koronarnu bolest	Broj (%)
Hipertenzija	100 (38.2)
Diabetes mellitus	46 (17.6)
Hiperlipidemija	77 (29.4)
Pušenje	66 (25.2)
Pozitivna porodična anamneza	68 (26.0)

4.1.4 Radiološke karakteristike

U Tabeli 6 prikazane su učestalosti radioloških karakteristika. Oko 2/3 pacijenata je imalo radiološki težak gradus SAH (Fišerov gradus >2), kao i aneurizmu u prednjoj cirkulaciji. 10.7% pacijenata je imalo višestruke aneurizme.

Tabela 6 Učestalost radioloških karakteristika

Radiološke karakteristike	Broj (%)
Fišer gradus >2	170 (64.9)
Aneurizma u prednjoj cirkulaciji	170 (64.9)
Multiple aneurizme	28 (10.7)

4.1.5 Neurohirurške karakteristike

U Tabeli 7 su prikazane neurohirurške karakteristike pacijenata. Kod 4/5 pacijenata je aneurizma obliterisana bilo hirurškim putem bilo endovaskularno. 28.6% pacijenata je razvilo hidrocefalus, 20.2% je imalo neki oblik konvulzivnog napada i 18.3% rerupturu.

Tabela 7 Učestalost neurohirurških karakteristika

Neurohirurške karakteristike	Broj (%)
Rešena aneurizma	214 (81.7)
Hidrocefalus	75 (28.6)
Reruptura	48 (18.3)
Konvulzije	53 (20.2)

4.1.6 EKG karakteristike na prijemu

U Tabeli 8 su prikazane EKG karakteristike pacijenata na prijemu. ST-T promene je imalo 24.4% pacijenata, od toga ST elevaciju 11.5%, ST depresiju 11.1% i denivelaciju T talasa 9.2%. Produžen QTc interval je imalo 15.6%, a komorske ekstrasistole 9.2% pacijenata.

Tabela 8 EKG karakteristike na prijemu

EKG karakteristike	Broj (%)
ST-T promene	64 (24.4)
ST depresija	29 (11.1)
ST elevacija	30 (11.5)
Negativni T talasi	24 (9.2)
Produžen QTc interval	41 (15.6)
Komorske ekstrasistole	24 (9.2)

EKG elektrokardiografske

4.1.7 Biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) na prijemu

Tabela 9 Biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) na prijemu

Biohumoralne karakteristike (numeričke varijable)	
cTnI ($\bar{x} \pm SD$), ng/ml	0.235 \pm 0.849
Mediana (interkvartilni opseg)	0.021 (0.010-0.058)
Mioglobin ($\bar{x} \pm SD$), ng/ml	158.5 \pm 114.6
Mediana (interkvartilni opseg)	127.0 (87.0-193.5)
CPK ($\bar{x} \pm SD$), IU/L	139.2 \pm 99.2
Mediana (interkvartilni opseg)	109.5 (73.0-181.5)
CPK-MB ($\bar{x} \pm SD$), IU/L	14.6 \pm 7.10
Mediana (interkvartilni opseg)	13.5 (9.0-19.0)
CPK-MB mass ($\bar{x} \pm SD$), ng/ml	2.90 \pm 1.49
Mediana (interkvartilni opseg)	2.60 (1.80-4.10)
Leukociti ($\bar{x} \pm SD$), $\times 10^9/L$	9.79 \pm 4.27
Mediana (interkvartilni opseg)	8.75 (6.40-12.43)
Glikemija ($\bar{x} \pm SD$), mmol/L	8.40 \pm 2.70
Mediana (interkvartilni opseg)	7.85 (6.30-9.80)
CRP ($\bar{x} \pm SD$), mg/L	6.14 \pm 5.71
Mediana (interkvartilni opseg)	4.70 (2.88-8.50)

SD standardna devijacija, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

U Tabeli 9 prikazane su biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) na prijemu. Prosečne vrednosti cTnI su bile 0.235 \pm 0.849 ng/ml, mioglobina 158.5 \pm 114.6 ng/ml, CPK 139.2 \pm 99.2 IU/L, CPK-MB 14.6 \pm 7.10 IU/L, CPK-MB mass 2.90 \pm 1.49 ng/ml, broja leukocita 9.79 \pm 4.27 $\times 10^9/L$, glikemije 8.40 \pm 2.70 mmol/L i CRP-a 6.14 \pm 5.71 mg/L.

4.1.8 Biohumoralne karakteristike (kao kategorijalne varijable) na prijemu

Tabela 10 Učestalost biohumoralnih karakteristika (kao kategorijalnih varijabli) na prijemu

Biohumoralne karakteristike (kategorijalne varijable)	Broj (%)
Povišen cTnI	82 (31.3)
Povišen mioglobin	169 (64.5)
Povišena CPK	74 (28.2)
Povišena CPK-MB	27 (10.3)
Povišena CPK-MB mass	24 (7.7)
Povišeni leukociti	108 (41.2)
Povišena glikemija	210 (82.0)
Povišen CRP	121 (46.2)

cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

U Tabeli 10 prikazane su učestalosti biohumoralnih karakteristika (kao kategorijalnih varijabli) na prijemu. Povišene vrednosti cTnI su bile kod 31.3% pacijenata, mioglobina 64.5%, CPK 28.2%, CPK-MB 10.3% i CPK-MB mass 7.7%. Povišene vrednosti leukocita su bile kod 41.2% pacijenata, glikemije 82% i CRP-a 46.2%.

4.2 Razlike u karakteristikama kod pacijenata sa NEP-om i bez

4.2.1 Razlika sociodemografskih karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

Kao što je prikazano u Tabeli 11, prosečna starost pacijenata koji su razvili NEP bila je 52.4 godine, a onih koji nisu razvili 52.2. Bilo je 84.2% žena od onih koji su razvili NEP i 60.1% od onih bez ($p=0.037$), što se statistički značajno razlikuje.

Tabela 11 Razlika u godinama života i polu kod pacijenata sa NEP-om i bez

	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
Godine života ($x \pm SD$), god.	52.4 \pm 9.5	52.2 \pm 11.1	0.943
Ženski pol, n (%)	16 (84.2)	146 (60.1)	0.037 ^a

NEP neurogeni edem pluća, SD standardna devijacija

4.2.2 Razlika faktora rizika za koronarnu bolest kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 12 Razlika u učestalosti faktora rizika za koronarnu bolest kod pacijenata sa NEP-om i bez

Faktori rizika za koronarnu bolest, n (%)	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
Hipertenzija	12 (63.2)	88 (36.2)	0.020 ^a
Dijabetes	2 (10.5)	44 (18.1)	0.403
Hiperlipidemija	6 (31.6)	71 (29.2)	0.828
Pušenje	2 (10.5)	60 (24.7)	0.505
Pozitivna porodična anamneza	6 (31.6)	62 (25.5)	0.561

NEP neurogeni edem pluća

Hipertenzija u anamnezi (Tabela 12) bila je značajno češća kod pacijenata koji su razvili NEP ($p=0.02$). Kod ostalih faktora rizika nije bilo razlike.

4.2.3 Razlika kliničkih karakteristike kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 13 Razlika u kliničkim karakteristikama kod pacijenata sa NEP-om i bez

Kliničke karakteristike	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
Hant i Hesov gradus ≥ 3 , n (%)	18 (94.7)	153 (63.0)	0.005 ^a
SBP ($x \pm SD$), mmHg	155 \pm 19.4	148 \pm 24.7	0.251
Frekvencija ($x \pm SD$), min ⁻¹	79.7 \pm 18.5	82.3 \pm 15.8	0.512
Prijem na dan ataka SAH, n (%)	13 (68.4)	116 (47.7)	0.082
Letalan ishod, n (%)	7 (36.8)	33 (13.6)	0.007 ^a

NEP neurogeni edem pluća, SBP sistolni krvni pritisak (systolic blood pressure), SAH subarahnoidalna hemoragija

Bilo je statistički značajno više pacijenata sa Hant i Hesovim gradusom ≥ 3 ($p=0.005$) kod pacijenata sa NEP-om u odnosu na one bez (Tabela 13). Takođe je i smrtnost pacijenata sa NEP-om veća od onih koji nisu razvili NEP ($p=0.007$).

4.2.4 Razlika radioloških karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 14 Razlika u učestalosti radioloških karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

Radiološke karakteristike, n (%)	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
Fišer gradus >2	16 (84.2)	154 (63.4)	0.067
Aneurizma u prednjoj cirkulaciji	17 (89.5)	216 (88.9)	0.938
Multiple aneurizme	2 (10.5)	26 (10.7)	0.981

Nije bilo statistički značajne razlike u radiološkim karakteristikama kod pacijenata koji su razvili NEP i onih koji nisu (Tabela 14).

4.2.5 Razlika neurohirurških karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 15 Razlika u učestalosti neurohirurških karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

Neurohirurške karakteristike, n (%)	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
Rešena aneurizma	13 (68.4)	201 (82.7)	0.121
Hidrocefalus	9 (47.4)	66 (27.2)	0.061
Reruptura	5 (26.3)	43 (17.7)	0.350
Konvulzije	5 (26.3)	48 (19.8)	0.493

NEP neurogeni edem pluća

Nije bilo statistički značajne razlike u neurohirurškim karakteristikama kod pacijenata koji su razvili NEP i onih koji nisu (Tabela 15).

4.2.6 Razlika EKG karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 16 Razlika u učestalosti EKG karakteristika kod pacijenata sa NEP-om i bez

EKG karakteristike, n (%)	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
ST-T promene	9 (47.4)	55 (22.6)	0.016 ^a
ST depresija	5 (26.3)	24 (9.9)	0.028 ^a
ST elevacija	2 (10.5)	28 (11.5)	0.895
Negativni T talasi	7 (36.8)	17 (7.0)	0.001 ^a
Produžen QTc interval	7 (36.8)	34 (14.0)	0.008 ^a
Komorske ekstrasistole	0 (0.0)	24 (9.9)	0.151

EKG elektrokardiografske

^aStatistički značajno

^bprema χ^2 testu

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti svih ST-T promena ($p=0.016$) i pojedinačnih: ST depresije ($p=0.028$), negativnih T talasa ($p=0.001$) i produženog QTc intervala ($p=0.008$) kod pacijenata sa NEP-om u odnosu na one bez (Tabela 16).

4.2.7 Razlika biohumoralnih karakteristika (kao numeričke varijable) kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 17 Razlika u biohumoralnim karakteristikama (kao numeričke varijable) kod pacijenata sa NEP-om i bez

Biohumoralne karakteristike (numeričke varijable)	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
cTnI, (mean±SD), ng/mL, mediana (interkvartilni opseg)	0.123±0.187 0.064 (0.03-0.12)	0.244±0.88 0.02 (0.01- 0.05)	0.000 ^a
Mioglobin (mean±SD), ng/mL mediana (interkvartilni opseg)	220.4±96.4 213 (146- 268)	153.6±114.6 124.5 (86- 179)	0.000 ^a
CPK (mean±SD), IU/L, mediana (interkvartilni opseg)	262.7±115.0 236.0 (194.0- 310.0)	129.5±91.3 98.0 (69.0- 164.0)	0.000 ^a
CPK-MB (mean±SD), IU/L, mediana (interkvartilni opseg)	22.8±7.8 22 (17- 27)	13.9±6.6 12 (9- 18)	0.000 ^a
CPK-MB mass (mean±SD), ng/mL mediana (interkvartilni opseg)	4.32±1.63 3.90 (3.40-5.20)	2.79±1.42 2.50 (1.60-3.90)	0.000 ^a
Leukociti (mean±SD), x10 ⁹ /L, mediana (interkvartilni opseg)	13.4±2.7 12.7 (11.9- 14.8)	9.5±4.3 8.4 (6.4- 12.3)	0.000 ^a
Glikemija (mean±SD), mmol/L, mediana (interkvartilni opseg)	8.3±1.9 8.3 (6.9- 9.6)	8.4±2.8 7.8 (6.3- 9.8)	0.740
CRP (mean±SD), mg/L mediana (interkvartilni opseg)	10.3±12.4 7.1 (3.6- 9.6)	5.8±4.7 4.7 (10.3- 21.6)	0.094

NEP neurogeni edem pluća, SD standardna devijacija, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

^a Statistički značajno

^b Prema Studentovom t-testu za nezavisne uzorke i Man-Vitnijevom U testu i uslovima za primenu odgovarajućeg testa

Postoji statistički značajna razlika u biohumoralnim karakteristikama (kao numeričke varijable) (Tabela 17) kod pacijenata sa NEP-om i bez (cTnI, p=0.000; mioglobin, p=0.000; CPK p=0.000; CK-MB p=0.000; CPK-MB mass p=0.000 i leukocita p=0.000), pri čemu je cTnI značajno niži kod pacijenata sa NEP-om, dok su vrednosti ostalih navedenih biomarkera značajno više.

4.2.8 Razlika u biohumoralnim karakteristikama (kao kategorijalne varijable) kod pacijenata sa NEP-om i bez

Tabela 18 Razlika u učestalosti biohumoralnih karakteristika (kao kategorijalne varijable) kod pacijenata sa NEP-om i bez

Biohumoralne karakteristike (kategorijalne varijable)	Pacijenti sa NEP-om N=19	Pacijenti bez NEP-a N=243	p
Povišen cTnI, n (%)	14 (73.7)	68 (28.0)	0.000 ^a
Povišen mioglobin, n (%)	18 (94.7)	151 (63.2)	0.004 ^a
Povišena CPK, n (%)	17 (89.5)	57 (23.5)	0.000 ^a
Povišena CPK-MB, n (%)	7 (36.8)	20 (8.2)	0.000 ^a
Povišena CPK-MB mass, n (%)	5 (26.3)	19 (7.8)	0.021 ^a
Povišen broj leukocita, n (%)	17(89.5)	91(37.4)	0.000 ^a
Povišena glikemija, n (%)	17(89.5)	193(79.4)	0.290
Povišen CRP, n (%)	11 (57.9)	110 (45.3)	0.288

NEP neurogeni edem pluća, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

Postoji statistički značajna razlika u pojavi povišenih vrednosti biohumoralnih karakteristika (svih kardiospecifičnih enzima i leukocita) ($p=0.000-0.021$) kod pacijenata sa NEP-om i bez (Tabela 18).

4.3 Deskripcija karakteristika pacijenata 2 dana nakon prijema

U sledećim tabelama prikazane su karakteristike pacijenata određene 2 dana nakon prijema pacijenta.

4.3.1 EKG karakteristike kod pacijenata 2 dana nakon prijema

Tabela 19 EKG karakteristike kod pacijenata 2 dana nakon prijema

EKG karakteristike	Broj (%)
ST-T promene	67 (25.6)
ST depresija	30 (11.5)
ST elevacija	33 (12.6)
Negativni T talasi	25 (9.5)
Produžen QTc interval	41 (15.6)
Komorske ekstrasistole	21 (8.0)

EKG elektrokardiografske

Najčešće EKG karakteristike kod pacijenata sa SAH 2 dana nakon prijema (Tabela 19) su ST-T promene (25.6%), produžen QTc interval (15.6%), potom ST elevacija (12.6%) i ST depresija (11.5%) i negativni T talasi (9.5%). Učestalost komorskih ekstrasistola je 8%.

4.3.2 Biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) 2 dana nakon prijema

U Tabeli 20 prikazane su prosečne vrednosti biohumoralnih karakteristika 2 dana nakon prijema.

Tabela 20 Biohumoralne karakteristike (kao numeričke varijable) 2 dana nakon prijema

Biohumoralne karakteristike (numeričke varijable)	
cTnI ($\bar{x}\pm SD$), ng/ml	0.178 \pm 0.560
Mediana (interkvartilni opseg)	0.023 (0.011-0.073)
Mioglobin ($\bar{x}\pm SD$), ng/ml	153.5 \pm 88.3
Mediana (interkvartilni opseg)	128.5 (88.0-186.3)
CPK ($\bar{x}\pm SD$), IU/L	139.0 \pm 92.6
Mediana (interkvartilni opseg)	109.5 (77.3-183.8)
CPK-MB ($\bar{x}\pm SD$), IU/L	14.85 \pm 7.30
Mediana (interkvartilni opseg)	14 (9-19)
CPK-MBmass ($\bar{x}\pm SD$), IU/L	2.94 \pm 1.41
Mediana (interkvartilni opseg)	2.80 (1.70-4.18)
Leukociti ($\bar{x}\pm SD$), $\times 10^9/L$	10.1 \pm 4.0
Mediana (interkvartilni opseg)	9.1 (7.3-12.0)
Glikemija ($\bar{x}\pm SD$), mmol/L	6.96 \pm 1.64
Mediana (interkvartilni opseg)	6.75 (5.80-7.88)
CRP ($\bar{x}\pm SD$), mg/L	20.3 \pm 21.2
Mediana (interkvartilni opseg)	14.3 (10.5-22.6)

SD standardna devijacija, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

4.3.3 Biohumoralne karakteristike (kao kategorijalne varijable) 2 dana nakon prijema

U Tabeli 21 prikazane su prosečne vrednosti biohumoralnih karakteristika 2 dana nakon prijema.

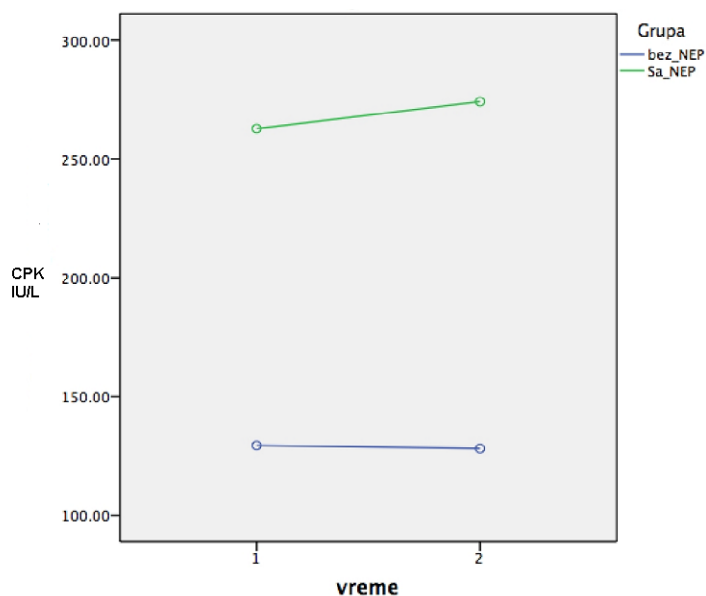
Tabela 21 Učestalost biohumoralnih karakteristika (kao kategorijalnih varijabli) 2 dana nakon prijema

Biohumoralne karakteristike (kategorijalne varijable)	Broj (%)
Povišen cTnI	86 (27.5)
Povišen mioglobin	172 (55.0)
Povišena CPK	73 (23.3)
Povišena CPK-MB	21 (6.7)
Povišena CPK-MBmass	16 (5.1)
Povišeni leukociti	105 (33.5)
Povišena glikemija	168 (53.7)
Povišen CRP	256 (81.8)

cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

4.4 Razlika biohumoralnih markera u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez), ANOVA

4.4.1 Na Grafikonu 2 je prikazana značajnost razlika promena CPK u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez).

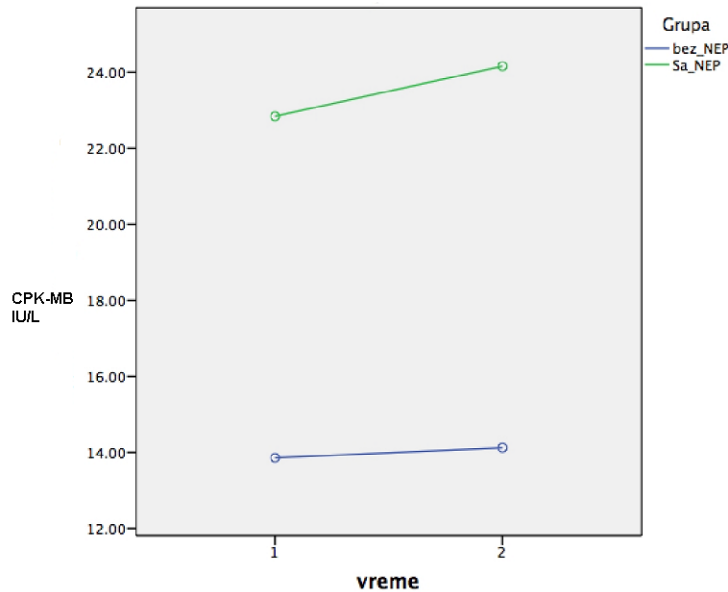


CPK1 vs. CPK 2 ($p_{vreme}=0.535$, $p_{grupa}=0.434$)

Grafikon 2 Promena CPK u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Ne postoji značajna razlika u promenama vrednosti CPK u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.2 Na Grafikonu 3 je prikazana značajnost razlika promena CPK-MB u odnosu na dan i grupu (pacijenti sa NEP-om i bez).

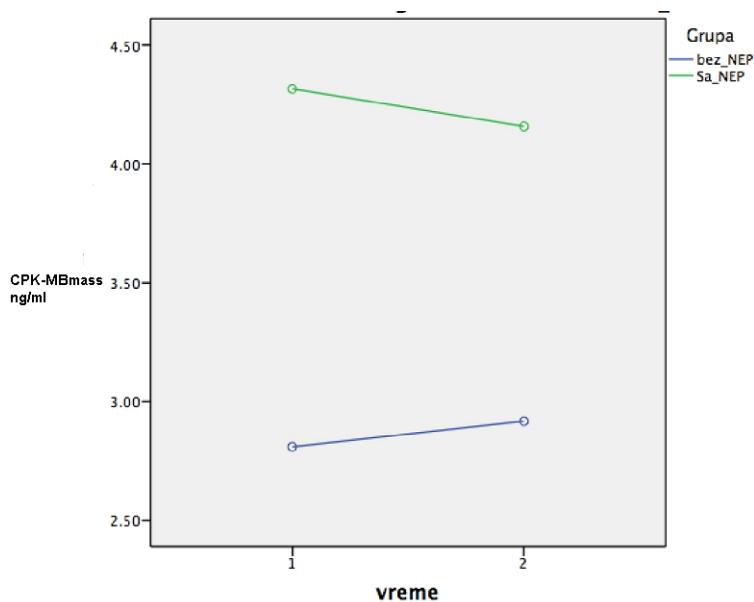


CPK-MB1 vs. CPK-MB2 ($p_{vreme}=0.132$, $p_{grupa}=0.316$)

Grafikon 3 Promena CPK-MB u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Ne postoji značajna razlika u promenama vrednosti CPK-MB u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.3 Na Grafikonu 4 je prikazana značajnost razlika promena CPK-MB mass u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez).

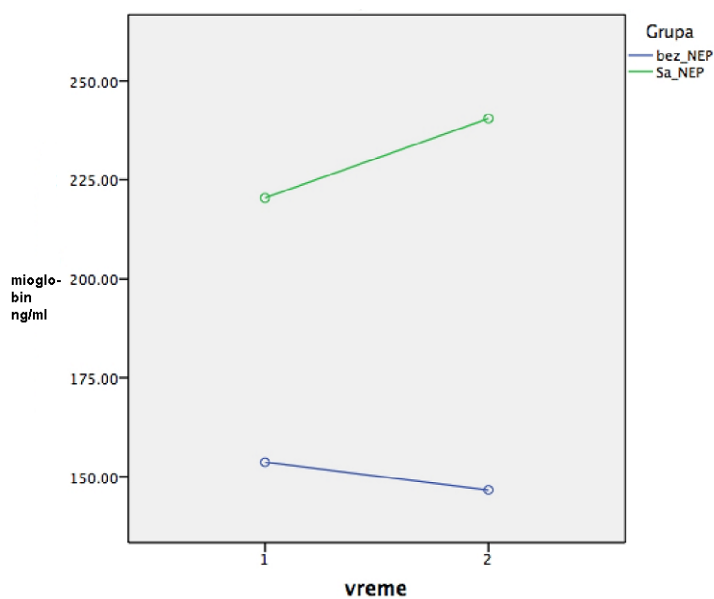


CPK-MB mass 1 vs. CPK-MB 2 ($p_{vreme}=0.791$, $p_{grupa}=0.160$)

Grafikon 4 Promena CPK-MBmass u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Ne postoji značajna razlika u promenama vrednosti CPK-MB mass u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.4 Na Grafikonu 5 je prikazana značajnost razlika promena mioglobina u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez).

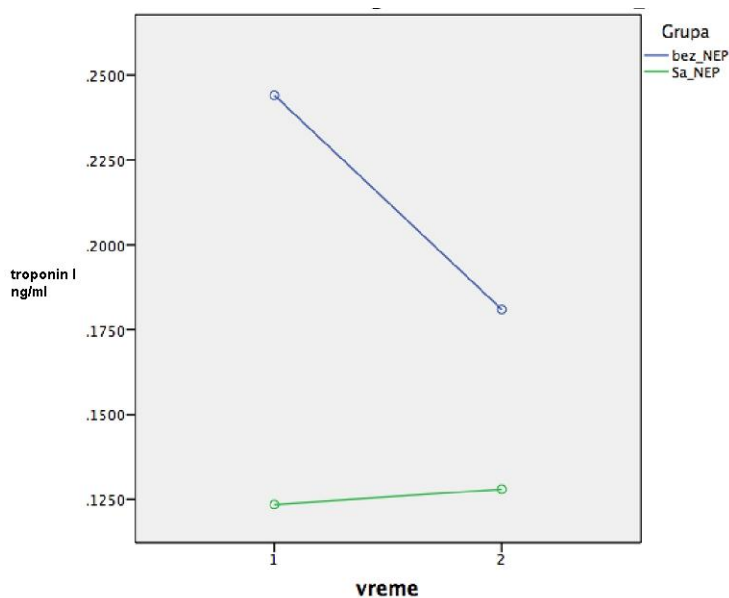


Mioglobin 1 vs. Mioglobin 2 ($p_{vreme}=0.469$, $p_{grupa}=0.134$)

Grafikon 5 Promena mioglobina u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Ne postoji značajna razlika u promenama vrednosti mioglobina u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.5 Na Grafikonu 6 je prikazana značajnost razlika promena cTnI u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez).

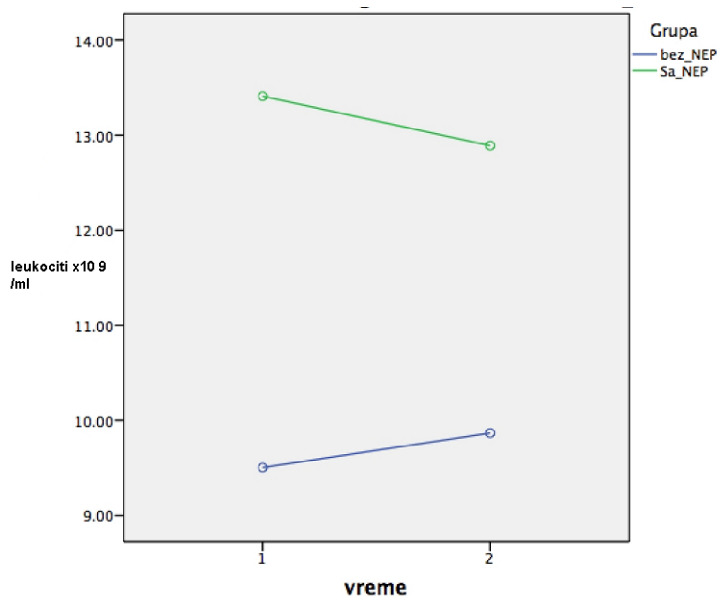


cTnI 1 vs. cTnI 2 ($p_{vreme}=0.491$, $p_{grupa}=0.427$)

Grafikon 6 Promena cTnI u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Ne postoji značajna razlika u promenama vrednosti cTnI u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.6 Na Grafikonu 7 je prikazana značajnost razlika promena leukocita u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez)

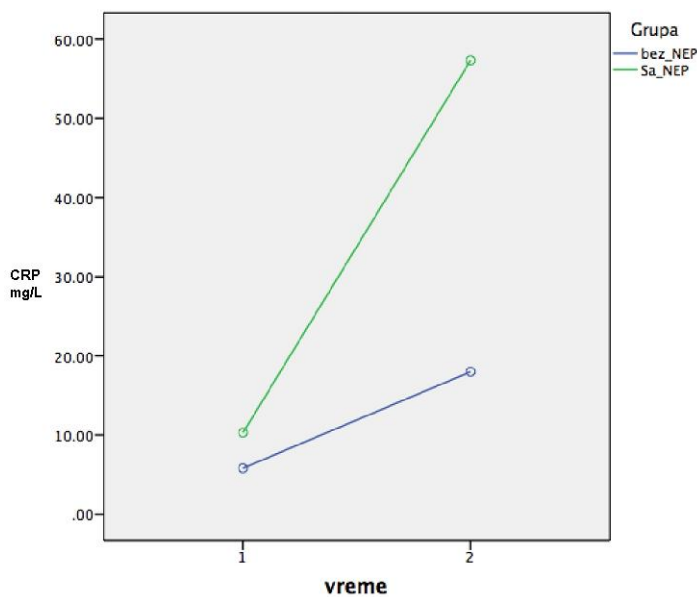


Leukociti 1 vs. Leukociti 2 ($p_{vreme}=0.826$, $p_{grupa}=0.223$)

Grafikon 7 Promena leukocita u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Ne postoji značajna razlika u promenama vrednosti leukocita u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.7 Na Grafikonu 8 je prikazana značajnost razlika promena CRP-a u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez)

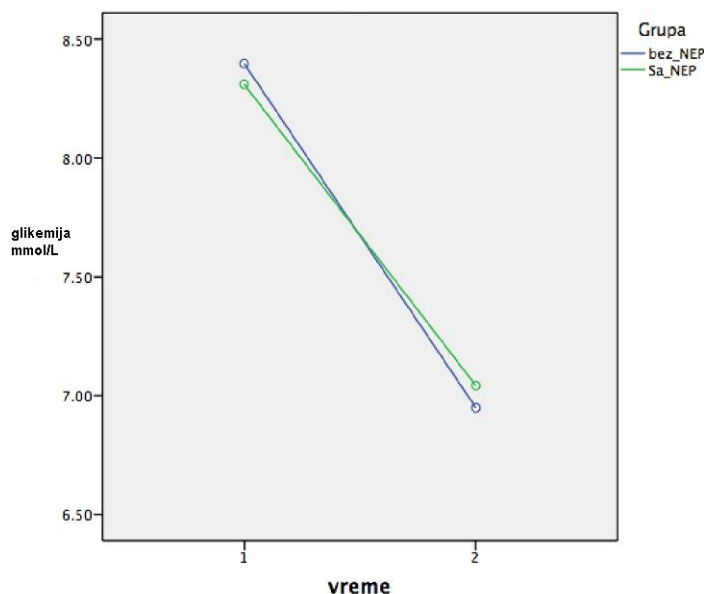


CRP 1 vs. CRP 2 ($p_{vreme}=0.000$, $p_{grupa}=0.000$)

Grafikon 8 Promena CRP-a u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Postoji značajna razlika u promenama vrednosti CRP-a (porast) u vremenu i u odnosu na grupu.

4.4.8 Na Grafikonu 9 je prikazana značajnost razlika promena glikemije u odnosu na dan i grupu (kod pacijenata sa NEP-om i bez)



Glikemija 1 vs. Glikemija 2 ($p_{vreme}=0.000$, $p_{grupa}=0.699$)

Grafikon 9 Promena glikemije u odnosu na dan i grupu (sa NEP-om i bez)

Postoji značajna razlika u promenama vrednosti glikemije (pad) u vremenu, ali ne i u odnosu na grupu.

4.5 Povezanost između srčanih biomarkera i EKG promena

O povezanosti između kardiospecifičnih enzima međusobno (i njihovih povišenih vrednosti) i EKG promena biće više reči u delu o multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji (4.6.2.2, 4.6.3.2 i 4.6.4.2).

4.6 Neurogeni edem pluća

NEP se kod naših pacijenata javljao u proseku 5.dana od nastanka SAH (4.9 ± 1.2 dana), odn.4.dana od prijema (3.5 ± 0.9). 4 pacijenta (21%) je zahtevalo lečenje oksigenacijom preko kiseonične (O₂) maske, a ostalih 79% intubaciju i mehaničku ventilaciju. Od 15 pacijenata na ventilatornoj potporu, njih 14 (93%) je bilo i kontinuirano sedirano midazolamom, a 5 i remifentanilom. 10 (53%) pacijenata je bilo na inotropnoj potpori dobutaminom, a 4 (21%) na noradrenalinu.

4.6.1 Deskripcija karakteristika pacijenata na dan nastanka NEP-a

U ovom odeljku prikazane su karakteristike pacijenata određene na dan nastanka NEP-a, iste one koje su određivane kod svih na prijemu i 2 dana od prijema- EKG karakteristike i biohumoralne (kao numeričke i kategorijalne varijable).

4.6.1.1 EKG karakteristike pacijenata na dan nastanka NEP-a

Tabela 22 Učestalost EKG karakteristika na dan nastanka NEP-a

EKG karakteristike	Broj (%)
ST-T promene	13 (68.4)
ST depresija	8 (42.1)
ST elevacija	2 (10.5)
Negativni T talasi	10 (52.6)
Produžen QTc interval	7 (36.8)
Komorske ekstrasistole	3 (15.8)

EKG elektrokardiografske

Procentat pacijenata sa ST promenama na dan nastanka NEP-a bio je 68.4%. Negativne T talase je imalo 52.6%, ST depresiju je imalo 42.1%, ST elevaciju 10.5%. Produžen QTc interval je bio kod 36.8%, a komorske ekstrasistole su bile prisutne kod 15.8% pacijenata (Tabela 22).

4.6.1.2 Biohumoralne karakteristike pacijenata (kao numeričkih varijabli) na dan nastanka NEP-a

Tabela 23 Prosečne vrednosti biohumoralnih karakteristika (kao numeričkih varijabli) pacijenata na dan nastanka NEP-a

Biohumoralne karakteristike (numeričke varijable)	
cTnI ($\bar{x}\pm SD$), ng/ml	0.241 \pm 0.165
Mediana (interkvartilni opseg)	0.210 (0.115-0.375)
Mioglobin ($\bar{x}\pm SD$), ng/ml	272.7 \pm 116.9
Mediana (interkvartilni opseg)	244.0 (188.0-344.0)
CPK ($\bar{x}\pm SD$), IU/L	313.3 \pm 131.8
Mediana (interkvartilni opseg)	275.0 (239.0-350.0)
CPK-MB ($\bar{x}\pm SD$), IU/L	27.63 \pm 13.45
Mediana (interkvartilni opseg)	24.0 (19.0-27.0)
CPK-MBmass ($\bar{x}\pm SD$), IU/L	4.99 \pm 1.56
Mediana (interkvartilni opseg)	4.90 (4.10-5.80)
Leukociti ($\bar{x}\pm SD$), $\times 10^9/L$	13.40 \pm 3.49
Mediana (interkvartilni opseg)	13.60 (10.80-16.40)
Glikemija ($\bar{x}\pm SD$), mmol/L	7.92 \pm 1.46
Mediana (interkvartilni opseg)	7.50 (6.90-9.10)
CRP ($\bar{x}\pm SD$), mg/L	147.2 \pm 51.6
Mediana (interkvartilni opseg)	132.0 (115.0-184.0)

cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

Prosečne vrednosti cTnI na dan nastanka NEP-a su bile 0.241 \pm 0.165, mioglobina 272.7 \pm 116.9 (Tabela 23).

4.6.1.3 Biohumoralne karakteristike pacijenata (kao kategorijalnih varijabli) na dan nastanka NEP-a

Tabela 24 Učestalosti biohumoralnih karakteristika (kao kategorijalnih varijabli) pacijenata na dan nastanka NEP-a

Biohumoralne karakteristike (kategorijalne varijable)	Broj (%)
Povišen cTnI	19 (100.0)
Povišen mioglobin	19 (100.0)
Povišena CPK	17 (89.5)
Povišena CPK-MB	9 (47.4)
Povišena CPK-MBmass	9 (47.4)
Povišeni leukociti	16 (84.2)
Povišena glikemija	17 (89.5)
Povišen CRP	19 (100.0)

cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija, CRP C-reaktivni protein

Na dan nastanka NEP-a svi pacijenti su imali povišene vrednosti cTnI, mioglobina i CRP-a (Tabela 24).

4.6.2 Prediktori nastanka neurogenog edema pluća na prijemu

4.6.2.1 Faktori rizika za nastanak NEP-a

Tabela 25 Faktori rizika za nastanak NEP-a– univarijantna analiza

Varijable	Univarijantna analiza ^b		
	OR	95% CI	P
Godine života, god.	1.002	0.96-1.04	0.943
Ženski pol	3.540	1.01-12.48	0.049 ^a
Hant i Hesov gradus ≥ 3	10.992	1.43-84.10	0.021 ^a
Aneurizma u prednjoj cirkulaciji	0.835	0.18-3.85	0.817
Anamneza HTA	2.785	1.05-7.39	0.040 ^a
Hidrocefalus	2.378	0.92-6.17	0.075
ST-T promene	3.444	1.31-9.07	0.012 ^a
ST elevacija	0.886	0.19-4.09	0.877
Produžen QTc interval	3.880	1.39-10.77	0.009 ^a
cTnI (ng/mL)	0.787	0.33-1.87	0.588
Povišen cTnI	7.300	2.50-21.24	0.000 ^a
Mioglobin (ng/mL)	1.004	1.00-1.01	0.023 ^a
Povišen mioglobin	11.959	1.57-91.13	0.017 ^a
CPK (IU/L)	1.009	1.005- 1.013	0.000 ^a
Povišena CPK	24.672	5.47-111.17	0.000 ^a
CPK-MB (IU/L)	1.168	1.09- 1.25	0.000 ^a
Povišena CPK-MB	6.476	2.24-18.68	0.001 ^a
CPK-MB mass (ng/mL)	1.885	1.36- 2.61	0.000 ^a
Povišena CPK-MB mass	4.815	1.14-20.19	0.032 ^a
Leukociti ($10^9/L$)	1.198	1.08- 1.32	0.000 ^a
Povišeni leukociti	15.282	3.42-68.22	0.000 ^a
Glikemija (mmol/L)	0.993	0.83- 1.18	0.938
Povišena glikemija	2.508	0.55-11.31	0.232
CRP (mg/L)	1.085	1.02- 1.16	0.011 ^a
Povišen CRP	1.645	0.63-4.26	0.306

CI interval poverenja (confidence interval), OR unakrsni odnos šansi (odds ratio), NEP neurogeni edem pluća, SAH subarahnoidalna hemoragija, HTA hipertenzija, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija

^a Statistički značajno

^b Podešeno prema polu

Faktori rizika za nastanak NEP-a (Tabela 25) kod pacijenata sa SAH-om su ženski pol, Hant i Hesov gradus ≥ 3 , anamneza HTA, ST-T promene, produžen QTc interval, povišeni cTnI, mioglobin, CPK, CPK-MB, CPK-MB mass, leukociti, kao i više vrednosti mioglobina, CPK, CPK-MB, CPK-MB mass, leukocita i CRP-a.

4.6.2.2 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a– multivarijantna analiza

Između svih potencijalnih prediktora ispitivanih u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, ispitali smo Pirsonovu (Pearson) korelaciju i dobili da postoji statistički značajna korelacija između kardiospecifičnih enzima (cTnI, mioglobina, CPK, CK-MB i CPK-MB mass) i njihovih kategorijalnih ekvivalenata (r od 0.158 do 0.836, p od 0.000 do 0.010). Takođe smo utvrdili da postoji statistički značajna korelacija između broja leukocita, broja pacijenata sa povišenim leukocitima i CRP-a (r od 0.316 do 0.816, p=0.000) i statistički značajna korelacija između ST-T promena i produženog QTc intervala (r=0.611, p=0.000).

U slučaju da uključimo sve varijable koje smo pomenuli u multivarijantni regresioni model, postojala bi multikolinearnost (pojava kod koje 2 ili više varijabli prediktora su u značajnoj korelaciji), tako da rezultati koji se dobiju su nestabilni i teško se interpretiraju. Stoga smo uzeli po jednu varijablu iz svake grupe (povišen cTnI, povišene leukocite i ST-T promene) i uvrstili ih u multivarijantni model zajedno sa godinama života, ženskim polom i varijablama koje su univarijantnom modelu imale $p < 0.100$ (Hant i Hesov gradus ≥ 3 , anamneza HTA i hidrocefalus).

Tabela 26 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a– multivarijantna analiza

Varijable	Multivarijantna analiza		
	OR	95% CI	P
Godine života, god.	0.997	0.94-1.06	0.933
Ženski pol	5.253	1.14-24.16	0.033 ^a
Hant i Hesov gradus ≥ 3	12.593	1.27-124.79	0.030 ^a
Anamneza HTA	3.922	1.07-14.39	0.039 ^a
Hidrocefalus	2.028	0.61-6.67	0.244
ST-T promene	3.172	0.77-13.08	0.110
Povišen cTnI	4.862	1.26-18.74	0.022 ^a
Povišeni leukociti	21.867	4.02-118.75	0.000 ^a

CI interval poverenja (confidence interval), OR unakrsni odnos šansi (odds ratio), NEP neurogeni edem pluća, SAH subarahnoidalna hemoragija, HTA hipertenzija, cTnI srčani (cardiac) troponin I

^a Statistički značajno

Posle statističkog podešavanja u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (Tabela 26), dobili smo da su povišeni cTnI, povišen broj leukocita, ženski pol, Hant i Hesov gradus ≥ 3 i postojanje HTA nezavisni prediktori nastanka NEP-a.

4.6.3 Prediktori nastanka neurogenog edema pluća kod pacijenata primljenih na dan krvarenja

Kako bismo isključili uticaj terapije SAH na prediktore nastanka NEP-a, izdvojili smo pacijente koji su primljeni 24 sata od nastanka krvarenja (179 pacijenata). Broj pacijenata koji su razvili NEP bio je 13 (5% pacijenata uključenih u studiju).

4.6.3.1 Faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH

Tabela 27 Faktori rizika za nastanak NEP-a (kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH)- univarijantna analiza

Varijable	Univarijantna analiza ^b		
	OR	95% CI	P
Godine života, god.	0.985	0.93-1.04	0.593
Ženski pol	3.240	0.68-15.31	0.138
Hant i Hesov gradus ≥ 3	7.611	0.96-61.12	0.056
Aneurizma u prednjoj cirkulaciji	1.197	0.24-6.07	0.828
Anamneza HTA	1.774	0.55-5.69	0.335
Hidrocefalus	4.804	1.43-16.07	0.011 ^a
ST-T promene	2.898	0.88-9.53	0.080
ST elevacija	0.747	0.09-6.36	0.789
Produžen QTc interval	3.193	0.84-12.14	0.089
cTnI (ng/mL)	0.842	0.35-2.37	0.842
Povišen cTnI	7.438	1.91-28.98	0.004 ^a
Mioglobin (ng/mL)	1.003	1.00-1.01	0.093
Povišen mioglobin	6.781	0.84-54.49	0.072
CPK (IU/L)	1.009	1.003- 1.014	0.001 ^a
Povišena CPK	28.475	3.51-231.18	0.002 ^a
CPK-MB (IU/L)	1.152	1.06-1.26	0.001 ^a
Povišena CPK-MB	6.373	1.71-23.70	0.006 ^a
CPK-MB mass (ng/mL)	1.796	1.18- 2.74	0.007 ^a
Povišena CPK-MB mass	2.217	0.22-21.87	0.495
Leukociti ($10^9/L$)	1.214	1.05-1.40	0.008 ^a
Glikemija (mmol/L)	0.978	0.79-1.21	0.840
Povišena glikemija	3.325	0.40-27.30	0.263
CRP (mg/L)	1.090	1.01- 1.17	0.024 ^a
Povišen CRP	1.559	0.49-4.98	0.454

CI interval poverenja (confidence interval), OR unakrsni odnos šansi (odds ratio), NEP neurogeni edem pluća, SAH subarahnoidalna hemoragija, HTA hipertenzija, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija

^a Statistički značajno

^b Podešeno prema polu

Primenom univarijantne logističke regresione analize kod pacijenata sa SAH primljenih unutar 24 sata od nastanka krvarenja (Tabela 27) dobili smo da su faktori rizika za nastanak NEP-a pojava hidrocefalusa, povišenog cTnI, CPK, CPK-MB i viših vrednosti CPK, CPK-MB, CPK-MB mass, leukociti i CRP-a.

4.6.3.2 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a (kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH)- multivarijantna analiza

Ponovo smo uradili Pirsonovu korelaciju između svih ispitanih potencijalnih prediktora. Dobili smo da postoji korelacija između srčanih biomarkera i njihovih kategorijalnih ekvivalenata (povišenih vrednosti) r od 0.242 do 0.832, p=0.000- 0.006. Takođe smo dobili statistički značajnu korelaciju između broja leukocita i CRP-a (r=0.372, p=0.000), kao i ST-T promena i produženog QTc (r=0.301, p=0.001). Kako i u ovom slučaju postoji multikolinearnost, uzeli smo po jednu varijablu iz svake grupe (povišen cTnI, broj leukocita i ST-T promene) i uvrstili ih u multivarijantni model zajedno sa godinama života, ženskim polom, Hant i Hesovim gradusom ≥ 3 i hidrocefalusom (p<0.100).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da nezavisni prediktori NEP-a kod pacijenata kod kojih nije započeta terapija SAH nisu ženski pol, Hant i Hesov gradu ≥ 3 i anamneza HTA, ali jesu pojava hidrocefalusa, povišen cTnI i veći broj leukocita (Tabela 28).

Tabela 28 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a (kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH)- multivarijantna analiza

Varijable	Multivarijantna analiza		
	OR	95% CI	P
Godine života, god.	1.011	0.94-1.09	0.783
Ženski pol	4.248	0.56-32.27	0.162
Hant i Hesov gradus ≥ 3	6.494	0.63-66.80	0.116
Hidrocefalus	8.075	1.55-42.06	0.013 ^a
ST-T changes	1.428	0.28-7.35	0.662
Povišen cTnI	16.182	2.46-106.21	0.004 ^a
Broj leukocita, ($\times 10^9/L$)	1.418	1.12-1.79	0.004 ^a

CI interval poverenja (confidence interval), OR unakrsni odnos šansi (odds ratio), NEP neurogeni edem pluća, SAH subarahnoidalna hemoragija, cTnI srčani (cardiac) troponin I

^a Statistički značajno

4.6.4 Prediktori nastanka neurogenog edema pluća 2 dana nakon prijema

U sledećem univarijantnom i multivarijantnom modelu su uključene karakteristike dobijene 2 dana od prijema pacijenata. Svaka varijabla u univarijantnoj analizi je podešena prema polu i karakteristikama na prijemu.

4.6.4.1 Faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata 2 dana nakon prijema

Tabela 29 Faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata 2 dana nakon prijema-univarijantna analiza

Varijable	Univarijantna analiza ^b		
	OR	95% CI	p
Godine života, god	0.985	0.93-1.04	0.593
Ženski pol	3.240	0.68-15.31	0.138
ST-T promene	5.522	0.629-48.497	0.123
ST elevacija	0.652	0.011-40.410	0.839
<i>Produžen QTc interval</i>	3.880	1.397-10.774	0.009 ^a
cTnI (ng/mL)	3.043	0.126-73.773	0.494
<i>Povišen cTnI</i>	23.242	3.734-144.670	0.001 ^a
<i>Mioglobin (ng/mL)</i>	1.013	1.006-1.019	0.000 ^a
<i>CPK (IU/L)</i>	1.011	1.004- 1.017	0.002 ^a
<i>Povišena CPK</i>	7.376	1.199-45.380	0.031 ^a
CPK-MB (IU/L)	1.125	0.984-1.287	0.086
Povišena CPK-MB	3.415	0.861-13.539	0.081
CPK-MB mass (ng/mL)	1.280	0.592- 2.768	0.530
<i>Povišen CPK-MB mass</i>	4.646	1.016-21.254	0.048 ^a
Broj leukocita (x10 ⁹ /L)	1.046	0.898-1.219	0.563
Povišeni leukociti	2.641	0.75-9.303	0.131
Glikemija (mmol/L)	1.075	0.724-1.597	0.720
Povišena glikemija	0.645	0.229-1.821	0.408
<i>CRP (mg/L)</i>	1.050	1.020- 1.081	0.001 ^a

CI interval poverenja (confidence interval), OR unkarsni odnos šansi (odds ratio), HTA hipertenzija, cTnI srčani (cardiac) troponin I, CPK kreatin fosfokinaza, CPK-MB kreatin fosfokinaza MB izoenzim, CPK-MBmass kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija

^aStatistički značajno

^bPodešeno prema polu i vrednosti na prijemu

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (Tabela 29) prediktori nastanka NEP-a (gde smo analizirali samo EKG promene i biohumoralne karakteristike, kao numeričke i kategorijalne varijable), dobili smo da su prediktori nastanka NEP-a 2 dana od prijema pacijenata: produžen QTc interval (p=0.009), povišen cTnI (p=0.001), mioglobin

($p=0.000$), CPK ($p=0.002$), povišena CPK ($p=0.031$), povišena CPK-MB mass (0.048) i CRP (0.001). Svaka varijabla u univarijantnoj analizi je podešena prema prvobitnoj vrednosti na prijemu.

4.6.4.2 Nezavisni prediktori za nastanak NEP-a kod pacijenata 2 dana nakon prijema-multivarijantna analiza

Kako smo u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao prediktore NEP-a, od EKG karakteristika dobili samo produžen QTc interval, a od biomarkera inflamacije CRP, ispitali smo Pirsonovu korelaciju samo za srčane biomarkere. Utvrdili smo da postoji statistički značajna korelacija između biomarkera inflamacija kao numeričkih i kategorijalnih varijabli međusobno ($r=0.149-0.840$, $p=0.000-0.016$), te smo za multivarijantni model pored godina života i pola uzeli i povišen cTnI (na prijemu i 2 dana od prijema) i CRP (na prijemu i 2 dana od prijema).

Tabela 30 Multivarijantna logistička regresiona analiza za identifikovanje nezavisnih varijabli prediktivnih za NEP udružen sa SAH-om kod pacijenata 2 dana nakon prijema

Varijable	Multivarijantna analiza ^b		
	OR	95% CI	p
Godine života, god.	0.987	0.935-1.042	0.633
Ženski pol	3.537	0.794-15.769	0.098
Produžen QTc interval	1.287	0.355-4.662	0.701
Povišen cTnI, 2 dana od prijema	24.215	3.538-165.754	0.001 ^a
Povišen cTnI, na prijemu	0.444	0.091-2.157	0.314
CRP, 2 dana od prijema	1.042	1.011-1.075	0.008 ^a
CRP na prijemu	0.991	0.895-1.099	0.870

CI interval poverenja (confidence interval), OR unakrsni odnos šansi (odds ratio), cTnI srčani (cardiac) troponin I, CRP C-reaktivni protein

^a statistički značajno

^b podešeno prema vrednosti na prijemu

Prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, nezavisni prediktori nastanka NEP-a drugog dana od prijema su povišen cTnI i vrednosti CRP-a (Tabela 30).

5. DISKUSIJA

Aneurizmataska SAH predstavlja akutno stanje nastalo usled rupture intrakranijalne aneurizme [1-3]. Značaj SAH ogleda se u brojnim komplikacijama koje mogu uticati na njen tok i ishod. Pored neurohirurških komplikacija: rerupture [105,106], cerebralnog vazospazma [87,88], hidrocefalusa [117-126,128-131] i epileptičnih napada [142,143], javljaju se i sistemske komplikacije čije prepoznavanje i lečenje zavređuje podjednaku pažnju anesteziologa-intenziviste. Kao posledica naglog skoka IKP-a, nastaje niz neuroloških manifestacija (glavobolja, kriza svesti, fokalni deficit), a može doći i do pojave NEP-a. NEP je klinički sindrom koji se karakteriše naglim nastankom edema pluća posle značajnog insulta CNS-a i može se javiti u sklopu SAH [225,275]. Smatra se da nagli skok IKP-a dovodi i do oslobađanja kateholamina koji su glavni činioci u patogenezi NEP-a [276-278].

Prema rezultatima ovog istraživanja, SAH je češća među ženama. Broj žena u našoj studiji bio je 162 (61.8%) što je u skladu sa podacima iz literature ($\geq 60\%$) [218,219,279]. Prosečna starost pacijenata iznosila je 52.2 ± 10.9 godina. Naši rezultati su u saglasnosti sa drugim brojnim studijama koje su ispitivale pacijente sa SAH-om [218,219,279].

U našoj studiji, procenat pacijenata sa Hant i Hesovim gradusom ≥ 3 bio je 65.3% što ukazuje na to da je $2/3$ pacijenata bilo teškog kliničkog stanja. U studiji Parekha i sar.[218], ovaj procenat je iznosio 35.9% (ukupno 39 pacijenata). U studiji Tunga i sar.[219], ovaj procenat je bio 48.9%, kod Muroi i sar. [274] 52.8% (ukupno 477 pacijenata). S druge strane, prosečni Hant i Hesov gradus pacijenata u našoj studiji bio je 3.0 ± 1.0 , dok je kod Tunga i sar.[219] iznosio 2.4 ± 1.3 . Visoka zastupljenost teških pacijenata sa SAH-om u odnosu na druge studije može se objasniti činjenicom da je veći procenat pacijenata sa teškim oblicima SAH mogao biti hospitalizovan.

Pacijenti sa SAH-om su na prijemu hipertenzivni. Prosečna vrednost SBP kod naših pacijenata bila je 148.8 ± 24.4 mmHg. Kod Tunga i sar.[219], prosečna vrednost

maksimalnih vrednosti sistolnog krvnog pritiska iznosila je 167 ± 26 mmHg, dok je kod Parekha i sar.[218] prosečna vrednost srednjeg arterijskog pritiska bila 94 ± 29 mmHg. Ova hipertenzija objašnjava se potrebom za održanjem cerebralnog perfuzionog pritiska u uslovima skoka IKP-a i poremećene autoregulacije cerebralnog protoka.

Prosečna vrednost srčane frekvence kod pacijenata u našoj studiji iznosila je 82.1 ± 16.0 min⁻¹. U studiji Parekha i sar.[218], prosečna vrednost srčane frekvence iznosila je 90 ± 39 min⁻¹, u studiji Tunga i sar.[219] 90 ± 20 min⁻¹, dok je kod Salem i sar.[279] bila 66 (min 60- max 81 min⁻¹).

Smrtni ishod je bio prisutan kod 15.3% naših pacijenata i 17.5% pacijenata u studiji Salem i sar.[279], kao i 12.8% pacijenata Parekha i sar.[218] Analizirajući i poredeći podatke iz literature sa rezultatima naše studije možemo uočiti da imamo veću učestalost pacijenata sa težim kliničkim oblikom SAH (2/3), ali se letalitet ne razlikuje kod naših pacijenata u odnosu na podatke iz literature.

U Tabeli 31 su prikazane učestalosti faktora rizika za koronarnu bolest u procentima kod naših pacijenata i pacijenata iz studije Tunga i sar.[219], Inamasu i sar.iz 2016g.[283] i Banki i sar.[210].

Tabela 31 Uporedni prikaz učestalosti faktora rizika za koronarnu bolest kod pacijenata iz naše studije i sledećih studija: Tung i sar.[219], Inamasu i sar.iz 2016.g.[283] i Banki i sar.[210].

Faktori rizika za koronarnu bolest	Učestalost, %			
	Naša studija	Tung.i sar.	Inamasu i sar.	Banki i sar.
Hipertenzija	38.2	41	53.3	39
Diabetes mellitus	17.6	9	6.7	7
Hiperlipidemija	29.4	12	13.3	39
Pušenje	25.2	43	36.7	10
Pozitivna porodična anamneza	26.0	13	NI	NI

NI nije ispitivano.

U našoj studiji, 64.9% pacijenata je imalo na CT-u endokranijuma Fišerov gradus >2. U studiji Muroi i sar.[274], 76.9% (od 477 pacijenata) je imalo ovakav nalaz na CT-u endokranijuma. Što se tiče lokalizacije aneurizme, aneurizma u prednjem slivu je bila prisutna kod 64.9% pacijenata što je skoro identično kao i u studiji Muroi i sar. [274]. Za razliku od njih, u studiji Inamasu i sar.iz 2012.g. [284], aneurizma u prednjem slivu je bila prisutna kod čak 92% pacijenata, dok je u studiji istog autora iz 2016.godine [283], procenat pacijenata sa aneurizmom u prednjem slivu bio 80%.

U našoj studiji procenat pacijenta sa obliterisanom aneurizmom bio je 81.7%. U studiji Inamasu i sar.iz 2016.g.[283], kod svih 30 pacijenata je obliterisana aneurizma, bilo hirurški (36.7%), ili endovaskularno (63.3%). U studiji istog autora iz 2012.g. [284], 61.9% je imalo hirurški rešenu aneurizmu i 27% endovaskularno tretiranu (ukupno 88.9% pacijenata je imalo obliterisanu aneurizmu).

Procenat pacijenata koji su razvili hidrocefalusa u prvih 7 dana bio je 28.6%. U studiji Salem i sar.[279], ovaj procenat iznosio je 32% (13/40 pacijenata). Reruptura je bila prisutna kod 48 pacijenata (18.3%). U studiji Solenskog i sar.[234], reruptura je bila prisutna kod 7% pacijenata. Epileptični napadi su registrovani kod 20.2% pacijenata. U studiji Salem i sar.[279], bilo je 22.5% (9/40 pacijenata).

Prevalenca EKG promena kod pacijenata sa SAH ide od 27% do 100% [208,234,280-282]. Ove varijacije mogu biti posledica razlike u dizajnu studije, definiciji EKG promena od strane istraživača i korišćenog metoda za procenu ovih promena. U našoj studiji broj pacijenata sa SAH koji su imali ST promene na EKG-u na prijemu bio je 24.4%. U studiji Parekha i sar.[218] ovaj procenat je bio viši i iznosio je 46.2%, dok u studiji Inamasu i sar.iz 2016.g.[283], ovaj procenat iznosi čak 76.2%. U studiji Brouwersa i sar.[281], najizraženije EKG promene su videne kod pacijenata 72 sata posle početka SAH. Di Pasquale i sar.[208] su pronašli da 90% pacijenata ima EKG promene u prvih 48 sati, tako da u studijama kod kojih je istraživanje započeto kasnije mogu izostati neki podaci.

U Tabeli 32 su prikazane učestalosti morfoloških promena na 12-kanalnom EKG-u kod pacijenata sa SAH

Tabela 32 Učestalost morfoloških promena na 12-kanalnom EKG-u kod pacijenata sa SAH				
Studija	Ukupan broj pacijenata (N)	QTc interval n (%)	ST segment n (%)	T talas n (%)
Naša studija	262	41 (15.6)	50 (19.1)	24 (9.2)
Shuster 1960. [285]	12	NI	5 (42)	11 (92)
Cropp i Manning 1960. [286]	29	19 (66)	13 (45)	15 (52)
Hersch 1964. [287]	20	9 (45)	10 (50)	4 (20)
Melin i Fogelholm 1983. [288]	76	8 (11)	20 (26)	16 (21)
Di Pasquale i sar. 1987. [208]	120	50 (42)	44 (37)	15 (12)
Rudehill i sar. 1987. [289]	406	94 (23)	62 (15)	129 (32)
Brouwers i sar. 1989. [281]	61	24 (39)	31 (51)	36 (59)
Arruda i de Lacerda Jr 1992. [290]	15	8 (53)	5 (33)	4 (27)

Vrednosti su predstavljene kao broj pacijenata (procenat). NI nije ispitivano.

U Tabeli 32 možemo uočiti da rezultati naše studije ne odstupaju od rezultata drugih autora o učestalosti EKG promena kod pacijenata sa SAH-om.

Brojne su studije koje pokazuju da se kod pacijenata sa SAH mogu naći povišene vrednosti cTnI i drugih kardiospecifičnih enzima kao pokazatelji oštećenja miokarda. U studiji Muroi i sar.[274], prosečna vrednost cTnI (u 30 pacijenata od ukupno 477) bila je 0.53 ± 0.37 ng/ml. U našoj studiji, prosečna vrednost cTnI na prijemu bila je 0.235 ± 0.849 ng/ml. U studiji Salem i sar.[279], prosečna vrednost cTnI na prijemu bila je 0.026 ng/ml (min 0.01- max 1.06).

U istraživanju Deiberta i sar.[217], nalaz povišenog cTnI i CK-MB su korišćeni za detekciju disfunkcije LK. 12/43 pacijenata (28%) sa SAH je imalo povišen cTnI u prva 24 sata posle nastanka SAH. 7/12 je imalo znakove disfunkcije LK na ehokardiografiji. Kod svih je uočen povratak na osnovne vrednosti tokom intrahospitalnog praćenja. Autori su našli da je cTnI senzitivniji od CK-MB (100% u odnosu na 29%) u otkrivanju disfunkcije LK kod pacijenata sa SAH. Klinički značaj povišenog cTnI u SAH ogleda se u mogućnosti njegovog korišćenja kao pokazatelja funkcije LK kod pacijenata sa SAH.

Neurogeni edem pluća (NEP) je klinički sindrom čija incidenca iznosi 7,25% kod pacijenata sa aneurizmatском subarahnoidalnom hemoragijom što je u skladu sa podacima iz literature 2-42.9% [233-235,250,274,278,284]. U studiji Schuilinga i sar.[291], učestalost NEP-a bila je 28%. EKG promene i oslobađanje kardiospecifičnih enzima posle SAH je poznato i opisano u literaturi [221,281,292], ali relativni udeo srčane disfunkcije u patogenezi NEP-a nije najjasniji. Patofiziologija NEP-a je multifaktorijalna. Postoje dokazi da kod podskupa pacijenata sa NEP-om, neurološki insult dovodi direktno do lezije miokarda i razvoja NEP-a. Mada je srčana lezija posle SAH-a mnogo teža kod pacijenata koji su razvili NEP, određivanje nivoa kardiospecifičnih enzima kako bi se predvidela njegova pojava do sada nije rađeno [274,280,284].

NEP se češće se javlja kod žena (84,2%), što je u skladu sa brojnim studijama [233-235,250,274,278,284]. Kod Muroi i sar.[274], učestalosti žena kod pacijenata sa SAH koji su razvili NEP bila 79.5%SAH. Ne postoji značajna razlika u godinama života kod pacijenata koji su razvili NEP.

Svi naši pacijenti su razvili kasni oblik NEP-a [293]. Naše objašnjenje je da intenzivna antiedematozna terapija kod pacijenata sa SAH utiče na kasniju pojavu NEP-a. U našoj studiji, nijedan od pacijenata na prijemu nije imao NEP. Prema studiji Inamasu i sar.[284], 11% pacijenata je imalo dijagnozu NEP-a na prijemu. Nalaz našeg istraživanja može biti posledica započete antiedematozne, diuretske terapije kojoj je 50.8% podvrgnuto, ali je važna činjenica o kojoj će biti reči kasnije da i kod pacijenata primljenih unutar 24

sata od početka SAH mi nismo imali NEP na prijemu. Studija Solenskog i sar.[234] je jedna od najvećih multicentričnih studija koja je ispitivala medicinske komplikacije kod pacijenata sa SAH, a među njima i NEP. Učestalost NEP-a je bila 23%, dok je kod 6% NEP bio izrazito težak. Najveća pojava NEP-a bila je između 3. i 7. dana. Nije bilo povezanosti između pojave NEP-a i primene hipertenzivne-hipervolemijske terapije ($p=0.10$), dok je postojala značajna povezanost sa vremenom proteklom do hirurškog lečenja ($p<0.05$). Postoji i mogućnost i da pacijenti sa NEP-om ne budu prepoznati kao SAH i inicijalno budu hospitalizovani na drugom odeljenju (npr. u koronarnoj jedinici).

Pacijenti sa NEP-om imaju značajno češće klinički tešku hemoragiju (Hant i Hesov gradus III-V) u poređenju sa pacijentima bez NEP-a [221,274,294]. Očekivano je onda i da pacijenti sa NEP-om imaju i radiološki teže krvarenje (Fišerov gradus III,IV) [274] što u našem istraživanju ipak nije bilo slučaj ($p=0.067$).

Mada su ranije studije pokazale da je ruptura aneurizme u posteriornoj cirkulaciji Vilisovog šestougla faktor rizika za nastanak NEP-a [235,274,294], u našoj studiji lokalizacija aneurizme nije bila povezana sa pojavom NEP-a. Nedostatak statistički značajne razlike može biti povezan sa prehospitalnim mortalitetom ovih pacijenata.

Od faktora rizika za koronarnu bolest, hipertenzija je značajno češća kod pacijenata koji razviju NEP.

EKG promene su bile značajno češće u grupi pacijenata sa NEP-om [221,274].

Značajno više vrednosti nivoa srčanih biomarkera na prijemu (izuzev cTnI koji je bio značajno niži) nađene su kod pacijenata sa SAH-om koja se komplikovala NEP-om, a ovaj rezultat je u skladu sa ulogom srčane funkcije u patogenezi NEP-a [280,284,291,294]. Kako su kardiospecifični enzimi u pozitivnoj korelaciji, većina pacijenata sa SAH-om koji su kao komplikaciju imali NEP imalo je i posledični porast ovih enzima na prijemu.

Serumski nivo cTnI na prijemu je bio neočekivano niži kod pacijenata koji će razviti NEP u odnosu na one koji neće, ali su povišene vrednosti kao kategorijalne varijable bile značajno češće kod onih koji će razviti NEP, što je u saglasnosti sa ranijim studijama [221,274,284,291,295]. Razlog zbog čega smo dobili navedene rezultate vidimo u sledećem:

- 1) Nijedan od naših pacijenata nije imao NEP na prijemu. Dalje uzimanje uzoraka će pokazati da oni koji će razviti NEP imaju značajan porast enzima tek na dan nastanka NEP-a.
- 2) Autori u drugim pomenutim studijama su imali serijska merenja TnI [221,295] i izabrali su maksimalne vrednosti za analizu. Mi smo imali dva merenja i svako smo posmatrali posebno (s obzirom da kod drugog merenja postoji uticaj terapije).

Posmatranjem kardiospecifičnih enzima i biomarkera inflamacije pacijenata dobijenih 2 dana od hospitalizacije, ne postoji značajna razlika njihovih vrednosti kao numeričkih varijabli kod pacijenata sa NEP-om i bez u odnosu na vrednosti na prijemu. Ipak, vremenskim praćenjem vrednosti ovih biomarkera, možemo uočiti trend kretanja i porast kod nastanka NEP-a.

Univarijantna logistička regresiona analiza u našoj studiji je pokazala da su faktori rizika za razvoj NEP-a: ženski pol; Hant i Hesov gradus ≥ 3 ; anamneza HTA; postojanje ST-T promena na EKG-u kao i produžen QTc interval.

I druge studije su pokazale da je ženski pol faktor rizika za pojavu NEP-a [296-298]. Podsetimo se da je i sama SAH češća kod žena. Smatra se da su uzrok ovoj pojavi uticaji hormona odnosno pad u nivou estrogena u menopauzi (s obzirom na godine života kada se javlja SAH), tako da se zaštitno dejstvo estrogena gubi [299-301]. Takođe, vaskularna geometrija i trenje fluida odn.krvi o zid krvnog suda, razlikuju se među polovima [302-304]. Ulogu estrogena i kateholamina u nastanku regionalnih abnormalnih pokreta zida LK ispitivao je Sugimoto sa sar. [292]. Studija je pokazala da postoji veza između nedostatka estrogena, povišenog nivoa kateholamina i nastanka ovih abnormalnih pokreta (koji se takođe mogu javiti u okviru kliničke slike NEP-a) kod pacijentkinja sa SAH-om, ali su potrebna dalja ispitivanja radi određivanja patofizioloških mehanizma nastanka.

Teža klinička slika može biti povezana sa većim skokom IKP-a i intenzivnijim oslobađanjem kateholamina te i povećanim rizikom za nastanak NEP-a. Nagli porast IKP-a dovodi do neuronalne kompresije, ishemije i posledičnog oštećenja u regijama hipotalamusa i produžene moždine za koje se veruje da dovodi do intenzivne aktivacije

simpatičkog nervnog sistema i oslobađanja kateholamina, sistemskog i lokalnog na simpatičkim nervnim završecima u miokardu [227,239,292,295]. Usled toga, očekivano dolazi do porasta vrednosti kardiospecifičnih enzima u serumu. Tako i naši rezultati potvrđuju ovu teoriju da su apsolutne vrednosti kardiospecifičnih enzima (izuzev cTnI), kao i njihove povišene vrednosti (kao kategorijalne varijable) faktori rizika razvoja NEP-a.

Univarijantna logistička regresiona analiza je otkrila takođe da više vrednosti leukocita i CRP-a, kao i povišene vrednosti leukocita na prijemu mogu predvideti pojavu NEP-a.

Mogućnost predviđanja pojave NEP-a uz pomoć povišenih leukocita je u skladu sa studijama kod kojih je pojava NEP-a sprečena inhibicijom inflamacije [305-307].

Multivarijantna logistična regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori nastanka NEP-a kod pacijenata sa spontanom, aneurizmatском SAH povišeni nivoi cTnI i leukocita, kao i ženski pol, anamneza HTA i teža klinička slika.

Junttila i sar.[308] su ispitivali prediktore nastanka NEP-a ali kod svih vidova spontanog intrakranijalnog krvarenja (SAH, intracerebralna i intraventrikularna hemoragija). Autori su za težinu kliničke slike koristili APACHE (The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skor za procenu mortaliteta u jedinici intenzivnog lečenja [309]. Prema ovoj studiji, APACHE skor ≥ 20 , IL-6 ≥ 40 pg/ml i cTnI >0.06 ng/ml su nezavisni prediktori nastanka NEP-a. Ovi rezultati su u saglasnosti sa našom studijom gde su prediktori pored povišenog cTnI, veći broj leukocita i teža klinička slika.

U studiji Schuiliga i sar.[291], cTnI ≥ 0.3 ng/ml bio je nezavisan prediktor kardiopulmonalnih komplikacija, uključujući NEP (OR 14.1, 95% CI 3.9-51). U studiji Tanabe i sar.[295], cTnI >0.1 ng/ml je značajno povezan sa pojavom NEP-a.

Da bismo utvrdili prediktore razvoja NEP-a kod pacijenata sa SAH-om, bez uticaja antiedematozne i 3-H terapije, iz prvobitne kohorte pacijenata izdvojili smo pacijente koji su primljeni na kliniku unutar 24 sata od krvarenje.

U našoj studiji, prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi primenjenoj na karakteristike pacijenata primljenih unutar 24 sata od nastanka SAH, od ispitivanih sociodemografskih, kliničkih, radioloških i neurohirurških karakteristika, jedino je hidrocefalus (OR 4.80, 95% CI 1.43-16.07, $p=0.011$) faktor rizika nastanka NEP-a.

Apsolutne vrednosti biomarkera nekroze miokarda su prediktori razvoja NEP-a (izuzev TnI i mioglobina) (p od 0.001 do 0.007). Povišene vrednosti ovih biomarkera (predstavljene kao kategorijalne varijable) su prediktori razvoja NEP-a (osim mioglobina i CPK-MB mass) (p od 0.002 do 0.006). Prosečan broj leukocita (OR 1.21, 95% CI 1.05-1.40, p=0.008) i CRP-a (OR 1.09, 95% CI 1.01-1.17, p=0.024).

Za pacijente primljene unutar 24 sata od nastanka SAH, srčani i inflamatorni biomarkeri sa svojim apsolutnim i povišenim vrednostima takođe imaju ulogu u predviđanju nastanka NEP-a.

Nezavisni prediktori pojave NEP-a kod pacijenata sa SAH primljenih unutar 24 sata od nastanka SAH su hidrocefalus, povišen cTnI i veći broj leukocita [291,295,308]. Pojava NEP-a je značajno češća kod pacijenata sa EKG promenama, ali oni nisu prediktori NEP-a.

Uticaj terapije SAH na prediktore NEP-a je očigledan. Mi smo dobili različite rezultate kod pacijenata primljenih unutar 96 sata od početka SAH (ženski pol, Hant i Hesov gradus ≥ 3 , anamneza HTA) u odnosu na one primljene unutar 24 sata od početka SAH (prisustvo hidrocefalusa) kod kojih terapija SAH nije započeta.

U našoj studiji, prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, faktori rizika za nastanak NEP-a 2 dana od prijema su produžen QTc interval, više vrednosti CRP-a, kao i više vrednosti mioglobina, CPK i povišene vrednosti cTnI, CPK i CPK-MB mass (kao kategorijalne varijable).

Nezavisni prediktori nastanka NEP-a 2 dana od prijema su povišen cTnI i više vrednosti CRP-a. Ovaj rezultat u skladu je sa prethodnim našim rezultatima i potvrđuje značaj određivanja kardiospecifičnih enzima i biomarkera inflamacije kod pacijenata sa SAH-om [291,295,308].

Postoji nekoliko ograničenja ove studije. Najveće ograničenje je nemogućnost korišćenja transtorakalne ehokardiografije (TTE) za ispitivanje srčane strukture i funkcije. Ovo bi moglo da omogući procenu uloge disfunkcije srca u patofiziologiji NEP-a. Zaroff i sar.[251] su pronašli da se velika većina pacijenata sa NEP-om komplikovala posledičnim regionalnim poremećajima pokreta zidova LK. I studija Inamasu i sar.[294] pokazuje da je 88% pacijenata sa NEP-om imalo takotsubo kardiomiopatiju na TTE. Tung i sar.[219] otkrivaju da 23% pacijenata sa regionalnim poremećajima pokreta zidova LK imaju NEP. U studiji Mayera i sar.[250], pokazana je udruženost srčane disfunkcije, EKG promena i povišenog nivoa CK-MB kod pacijenata sa SAH-om. Studija Deiberta i sar.[217] pokazuje visoku senzitivnost vrednosti cTnI za postojanje srčane disfunkcije.

Drugo, različito vreme od nastanka SAH do prijema u bolnicu takođe može imati uticaja na mogućnost predviđanja nastanka NEP-a. Kako bismo umanjili ovaj uticaj, a ujedno i eliminisali uticaj terapije na dobijene vrednosti, uzeli smo za dodatnu statističku analizu samo pacijente primljene unutar 24 sata od nastanka SAH (50.8%).

Uprkos ovim ograničenjima, naša studija je jedinstvena po tome što su po prvi put, prema našem saznanju, korišćeni kardiospecifični enzimi i biomarkeri inflamacije za predviđanje pojave NEP-a kod pacijenata sa SAH-om. Ovo će omogućiti novi uvid u patogenezu NEP-a. Mogućnost predviđanja pojave NEP-a može poboljšati ishod ovih pacijenata. Potrebna su dalja ispitivanja mogućnosti predviđanja NEP-a kao i uticaja tretmana SAH na rezultate. Kako je broj pacijenata sa SAH koji se komplikuju NEP-om relativno mali, potrebna je multicentrična studija za rasvetljenje teme.

Zasnovano na rezultatima ovog istraživanja, preporučujemo uzimanje uzoraka krvi za određivanje srčanih biomarkera i biomarkera inflamacije svakodnevno u prvim danima od prijema, a onda prema kliničkom nalazu i kretanjima njihovih vrednosti. Takođe, iako ga nismo koristili u istraživanju, smatramo da je uloga TTE esencijalna kako bi se potvrdila ili isključila globalna ili regionalna sistolna disfunkcija LK i osiguralo da terapijske odluke budu zasnovane na kardiološkom statusu svakog pacijenta.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Učestalost nastanka NEP-a kod pacijenata sa aneurizmatičkim SAH iznosila je 7.25%.
2. Nije postojala statistički značajna razlika kod pacijenata sa NEP-om i bez u odnosu na godinu života, ali jeste u odnosu na pol (značajno više žena).
3. U odnosu na faktore rizika za koronarnu bolest, HTA je bila značajno češća kod pacijenata sa NEP-om. Pacijenti sa NEP-om su imali značajno teži klinički oblik krvarenja i značajno veći letalitet.
4. Pacijenti sa NEP-om nisu imali značajnu razliku u učestalosti hidrocefalusa, rerupture i konvulzija u odnosu na one koji ga nisu razvili.
5. Pacijenti sa NEP-om su imali značajno češće ST-T promene na EKG-u. Takođe su imali značajno više vrednosti kardiospecifičnih enzima i leukocita na prijemu, osim TnI koji je bio značajno niži. Procenat pacijenata sa povišenim vrednostima ovih enzima i leukocita je bio značajno viši kod pacijenata sa NEP-om.
6. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima kardiospecifičnih enzima i EKG promena u odnosu na vreme (na prijemu i 2 dana nakon prijema) i grupu (pacijenti sa NEP-om i bez).
7. Faktori rizika za nastanak NEP-a na prijemu bili su: ženski pol, Hant i Hesov gradus ≥ 3 , anamneza HTA, pojava ST-T promena i produženog QTc intervala na EKG-u, više vrednosti kardiospecifičnih enzima (izuzev cTnI), leukocita i CRP-a, kao i njihove povišene vrednosti (izuzev CRP-a).
8. Nezavisni prediktori nastanka NEP-a su bili: ženski pol, Hant i Hesov gradus ≥ 3 , anamneza HTA, povišene vrednosti cTnI i leukocita.
9. Faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH bili su: postojanje hidrocefalusa, više vrednosti kardiospecifičnih enzima (izuzev izuzev cTnI i mioglobina), leukocita i CRP-a, kao i njihove povišene vrednosti (izuzev mioglobina i CPK-MB mass).

10. Nezavisni prediktori nastanka NEP-a kod pacijenata hospitalizovanih unutar 24 sata od nastanka SAH bili su: postojanje hidrocefalusa, povišene vrednosti cTnI i više vrednosti leukocita.
11. Faktori rizika za nastanak NEP-a 2 dana posle hospitalizacije bili su: više vrednosti kardiospecifičnih enzima (izuzev cTnI i mioglobina), leukocita i CRP-a, kao i njihove povišene vrednosti (izuzev mioglobina, CPK-MB mass, leukocita i CRP-a).
12. Nezavisni prediktori nastanka NEP-a 2 dana posle hospitalizacije bili su: povišene vrednosti cTnI i više vrednosti leukocita.

7. LITERATURA

1. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306–18.
2. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-78.
3. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn C, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1-39.
4. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, et al. Neurogenic pulmonary oedema. *Eur J Gen Med* 2007; 4(1):25-32.
5. Adams HP Jr, Gordon DL. Nonaneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Ann Neurol* 1991;29:461-462.
6. Rivero-Arias O, Wolstenholme J, Gray A, Molyneux AJ, Kerr RS, Yarnold JA, Sneade M. The costs and prognostic characteristics of ischaemic neurological deficit due to subarachnoid haemorrhage in the United Kingdom: evidence from the MRC International Subarachnoid Aneurysm Trial. *J Neurol* 2009;79:373-378.
7. Noble AJ, Baisch S, Mendelow AD, et al. Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term. *Neurosurgery* 2008; 63(6):1095-105.
8. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629.
9. Menghini VV, Brown RD Jr, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology* 1998;51:405-411.

10. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology* 1993;43:712-718.
11. Lanzino G, Kassell NF. Double blinded, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazid mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999;90:1018-1024.
12. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992;326:733-736.
13. Teunissen LL, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage- a systemic review. *Stroke* 1996;27:544-549.
14. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997;28:660-664.
15. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997;40:651-662.
16. Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, et al. Subarachnoid hemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. *BMJ* 1995;311:288-289.
17. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995;83:426-429.
18. Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD. Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 1995;52:202-204.
19. De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J. A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 1996;60:99-104.
20. Gaist D, Vaeth M, Tsiropoulos I, Christensen K, Corder E, Olsen J, et al. Risk of subarachnoid hemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *BMJ* 2000;320:141-145.

21. Schievink WI, Torres VE, Piegras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88-95.
22. Schievink WI, Michels VV, Piegras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994;25:889-903.
23. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-680.
24. van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC. Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? *Stroke* 1996;27:10-12.
25. Johnston SC, Colford JM Jr, Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:411-418.
26. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Quality of life in patients and partners after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998;29:798-804.
27. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1413-1418.
28. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid hemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:791-793.
29. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30:2268-2271.
30. Linn FH, Wijndicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vilet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1994;344:590-593.
31. Pfausler B, Belci R, Metzler R, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Terson's syndrome in spontaneous subarachnoid hemorrhage: a prospective study in 60 consecutive patients. *J Neurosurg* 1996;85:392-394.

32. Frizzell RT, Kuhn F, Morris R, Quinn C, Fisher WS 3rd. Screening for ocular hemorrhage in patients with ruptured cerebral aneurysms: a prospective study of 99 patients. *Neurosurgery* 1997;41:529-533.
33. Tolias CM, Choksey MS. Will increased awareness among physicians of the significance of sudden agonizing headache affect the outcome of subarachnoid hemorrhage? Coventry and Warwickshire Study: audit of subarachnoid hemorrhage (establishing historical controls), hypothesis, campaign layout, and cost estimation. *Stroke* 1996;27:807-812.
34. Sarner R, Rose FC. Clinical presentation of ruptured intracranial aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:67-70.
35. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD. Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1981;8:417-421.
36. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 1996;243:161-164.
37. Reijneveld JC, Wermer M, Boonman Z, van Gijn J, Rinkel GJ. Acute confusional state as presenting feature in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency and characteristics. *J Neurol* 2000;247:112-116.
38. Benbadis SR, Sila CA, Cristea RL. Mental status changes and stroke. *J Gen Intern Med* 1994;9:485-487.
39. Sakas DE, Dias LS, Beale D. Subarachnoid hemorrhage presenting as head injury. *BMJ* 1995;310:1186-1187.
40. Sahjapaul RL, Abdulhak MM, Drake CG, Hammond RR. Fatal traumatic vertebral artery aneurysm rupture. Case Report. *J Neurosurg* 1998;89:822-824.
41. van Gijn, van Dongen KJ. Computed tomography in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage and ruptured aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg* 1980;82:11-24.
42. van der Jagt M, Hasan D, Bijvoet HJ, Pieterman H, Dippel DW, Vermeij FH, et al. Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT. *Neurology* 1999;52:34-39.

43. van Gijn, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* 1982;23:153-156.
44. Avrahami E, Katz R, Rabin A, Friedman V. CT diagnosis of non-traumatic subarachnoid hemorrhage in patients with brain edema. *Eur J Radiol* 1998;28:222-225.
45. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan G, van Gijn J. Detection of subarachnoid hemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:357-359.
46. Vos PE, Zwienenberg M, O'Hannian KL, Muizelaar JP. Subarachnoid hemorrhage following rupture of an ophtalmic artery aneurysm presenting as traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:29-32.
47. Sakas DE, Dias LS, Beale D. Subarachnoid hemorrhage presenting as head innjury. *BMJ*1995;310:1186-1187.
48. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. [Review]. *Stroke* 1993;24:1403-1409.
49. Harland WA, Pitts JF, Watson AA. Subarachnoid hemorrhage due to upper cervical trauma. *J Clin Pathol* 1983;36:1335-1341.
50. Dowling G, Curry B. Traumatic basal subarachnoid hemorrhage. Report of six cases and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 1988;9:23-31.
51. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Toyoshima H, Sugawara S, Hatazawa J, et al. Acute subarachnoid hemorrhage: MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Radiology* 1995;196:773-777.
52. Ogawa T, Inugami A, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Noguchi K, et al. MR diagnosis of subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: comparison with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1257-1262.
53. Noguchi K, Ogawa T, Seto H, Inugami A, Hadeishi H, Fujita H, et al. Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 1997;203:257-262.
54. Renowden SA, Molyneux AJ, Anslow P, Byrne JV. The value of MRI in angiogram-negative intracranial hemorrhage. *Neuroradiology* 1994;36:422-425.

55. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:365-372.
56. de Paepe A, van Landegem W, de Keyser F, de Reuck J. Association of multiple intracranial aneurysms and collagen type III deficiency. *Clin Neurol Neurosurg* 1988;90:53-56.
57. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke* 1999;30:317-320.
58. Hayakawa I, Watanabe T, Tsuchida T, Sasaki A. Perangiographic rupture of intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 1978;16:293-295.
59. Koenig GH, Marshall WH Jr, Poole GJ, Kramer RA. Rupture of intracranial aneurysms during cerebral angiography: report of ten causes and review of the literature. *Neurosurgery* 1979;5:314-324.
60. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Teraura T, Yumitori K, et al. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR. Am J Neuroradiol* 1995;16:539-542.
61. Anzalone N, Triulzi F, Scotti G. Acute subarachnoid hemorrhage: 3D time-of-flight MR angiography versus intra-arterial digital angiography. *Neuroradiology* 1995;37:257-261.
62. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 2000;123:205-221.
63. Raaymakers TW, Buys PC, Verbeeten B Jr, Ramos LM, Witkamp TD, Hulsmans FJ, et al. MR angiography as a screening tool for intracranial aneurysms: feasibility, test characteristics, and interobserver agreement. *AJR. Am J Roentgenol* 1999;173:1469-1475.
64. Ronkainen A, Puranen MI, Hernesniemi JA, Vanninen RL, Partanen PL, Saari JT, et al. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk. *Radiology* 1995;195:35-40.
65. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N. Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1998;43:776-781.

66. Alberico RA, Patel M, Casey S, Jacobs B, Maguire W, Decker R. Evaluation of the circle of Willis with three-dimensional CT angiography in patients with suspected intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1571-1578.
67. Hope JK, Wilson JL, Thomson FJ. Three-dimensional CT angiography in the detection and characterization of intracranial berry aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:437-445.
68. Hashimoto H, Iida J, Hironaka Y, Okada M, Sakaki T. Use of spiral computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage in whom subtraction angiography did not reveal cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2000;92:278-283.
69. Velthuis BK, Rinkel GJ, Ramos LM, Witkamp TD, van der Sprenkel JW, Vandertrop WP, et al. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography. *Radiology* 1998;208:423-430.
70. Anderson GB, Steinke DE, Petruk KC, Ashforth R, Findlay JM. Computed tomographic angiography versus digital subtraction angiography for the diagnosis and early treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999;45:1315-1320.
71. Velthuis BK, van Leeuwen MS, Witkamp TD, van der Sprenkel JW, Rinkel GJ. Computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: from aneurysm detection to treatment without conventional angiography. *J Neurosurg* 1999;91:761-767.
72. Wardlaw JM, Cannon JC. Color transcranial 'power' Doppler ultrasound of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1996;84:459-461.
73. Turner CL, Kirckpatrick PJ. Detection of intracranial aneurysms with unenhanced and echo contrast enhanced transcranial power Doppler. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:489-495.
74. Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995;26:2061-2066.
75. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the

- management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 2009;40:994-1025.
76. Öhman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:55-60.
 77. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: surgical results. *J Neurosurg* 1990;73:37-47.
 78. Whitfield PC, Moss H, O'Hare D, Smielewski P, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. An audit of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: earlier resuscitations and surgery reduces inpatient stay and deaths from rebleeding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:301-306.
 79. Hijdra A, van Gijn J, Stefanko S, Van Dongen KJ, Vermeulen M, Van Crevel H. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations. *Neurology* 1986;36:329-333.
 80. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 1978;48:173-178.
 81. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombolysis using electrically detachable coils. *J Neurosurg* 1992;77:515-524.
 82. Cognard C, Pierot L, Boulin A, Weill A, Tovi M, Castaings L, et al. Intracranial aneurysms: endovascular treatment with mechanical detachable spirals in 60 aneurysms. *Radiology* 1997;202:783-792.
 83. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-476.
 84. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999;90:656-663.

85. Macdonald RL, Wallace MC, Kestle JR. Role of angiography following aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1993;79:826-832.
86. Vanninen R, Koivisto K, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils- a prospective randomized study. *Radiology* 1999;211:326-336.
87. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983;14:599-608.
88. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm: the clinical manifestations. *Neurosurgery* 1977;1:245-248.
89. Sundt TM Jr, Kobayashi S, Fode NC, Whisnant JP. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms in 722 cases: related and unrelated to grade of patient, type of aneurysm, and timing of surgery. *J Neurosurg* 1982;56:753-765.
90. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP Jr, Mazuz H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke* 1985;16:587-590.
91. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: the North American experience. *Stroke* 1992;23:205-214.
92. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population based study in King County, Washington. *Neurology* 1993;43:712-718.
93. Kassell NF, Boarini DJ, Adams HP Jr, Sabs AL, Graf CJ, Torner JC, Gerk MK. Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery* 1981;9:120-128.
94. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
95. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984;60:37-41.

96. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology* 1986;28:11-16.
97. Ekelund A, Saveland H, Rommer B, Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful in detecting late cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Br J Neurosurg* 1996;10:19-25.
98. Grosset DG, Straiton J, du Trevous M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke* 1992;23:674-679.
99. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;100:12-24.
100. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44:1237-1247.
101. Klingelhofer J, Dander D, Holzgraefe M, Bischoff C, Conrad B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J Neurosurg* 1991;75:752-758.
102. Mizuno M, Nakajima S, Sampei T, Nishimura H, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nathal-Vera E. Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994;34:164-171.
103. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771-778.
104. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1983;13:479-481.
105. 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.

106. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001;32:1176-1180.
107. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Yamamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan: a cooperative study. *J Neurol Sci* 2007;258:11-16.
108. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47:119-123.
109. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:25-29.
110. Ruigrok YM, Slooter AJ, Rinkel GJ, Wijmenga C, Rosendaal FR. Genes influencing coagulation and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and subsequent complications of secondary cerebral ischemia and rebleeding. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:257-262.
111. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery, part 1: overall management results. *J Neurosurg* 1990;73:18-36.
112. Tong Y, Gu J, Fan WJ, Yu JB, Pan JW, Wan S, Zhou YQ, Zheng XJ, Zhan RY. Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating. *Int J Neurosci* 2009;119:1494-1506.
113. Liu-Deryke X, Janisse J, Coplin WM, Parker DJ, Norris G, Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care* 2008;9:167-176.
114. Roitberg BZ, Hardman J, Urbaniak K, Merchant A, Mangubat EZ, Alaraj A, Mlinarevich N, Watson KS, Ruland SMD. Prospective randomized comparison of safety and efficacy of nicardipine and nitroprusside drip for control of hypertension in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2008;63:115-121.

115. Narotam PK, Puri V, Roberts JM, Taylon C, Vora Y, Nathoo N. Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg* 2008;109:1065-1074.
116. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, Ducruet AF, Kellner CP, Hahn DK, Chwajol M, Mayer SA, Connolly ES Jr. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39:2617-2621.
117. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, Khandji J, Mocco J, Mayer SA, Connolly ES Jr. The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:123-132.
118. Little AS, Zabramski JM, Peterson M, Goslar PW, Wait SD, Albuquerque FC, McDougall CG, Spetzler RF. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery* 2008;62:618-627.
119. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, Raabe A. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery* 2007;61:924-933.
120. Mura J, Rojas-Zalazar D, Ruíz A, Vintimilla LC, Marengo JJ. Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. *Minim Invasive Neurosurg* 2007;50:355-362.
121. Kwon JH, Sung SK, Song YJ, Choi HJ, Huh JT, Kim HD. Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:177-181.

122. Rincon F, Gordon E, Starke RM, Buitrago MM, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Frontera J, Seder DB, Palestrant D, Connolly ES, Lee K, Mayer SA, Badjatia N. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical article. *J Neurosurg* 2010;113:774-780.
123. Chan M, Alaraj A, Calderon M, Herrera SR, Gao W, Ruland S, Roitberg BZ. Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2009;110:44-49.
124. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Urbach D, Wallace MC. Shuntdependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates: clinical article. *J Neurosurg* 2009;111:1029-1035.
125. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, Starke RM, Garrett MC, Merkow MB, Otten ML, Sciacca RR, Connolly ES Jr. Efficacy of lamina terminalis fenestration in reducing shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review: clinical article. *J Neurosurg* 2009;111:147-154.
126. Jartti P, Karttunen A, Isokangas JM, Jartti A, Koskelainen T, Tervonen O. Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Radiol* 2008;49:680-686.
127. Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, Spetzler RF. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg* 2004;100:225-229.
128. Rajshekhar V, Harbaugh RE. Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;115:8-14.
129. Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, Sahni D, Chang J, Hahn DK, Kim GH, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, Connolly ES. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care* 2007;6:174-180.

130. Milhorat TH. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1987;20:15-20.
131. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:747-753.
132. Paré L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg* 1992;76:422-427.
133. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, Rinkel GJ. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:96-99.
134. McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Atkinson JL. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;97:1042-1044.
135. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100:215-224.
136. Hoekema D, Schmidt RH, Ross I. Lumbar drainage for subarachnoid hemorrhage: technical considerations and safety analysis. *Neurocrit Care* 2007;7:3-9.
137. Ochiai H, Yamakawa Y. Continuous lumbar drainage for the preoperative management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:576-580.
138. Ruijs AC, Dirven CM, Algra A, Beijer I, Vandertop WP, Rinkel G. The risk of rebleeding after external lumbar drainage in patients with untreated ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:1157-1161.
139. Kwon OY, Kim YJ, Cho CS, Lee SK, Cho MK. The utility and benefits of external lumbar CSF drainage after endovascular coiling on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:281-287.
140. Connolly ES Jr, Kader AA, Frazzini VI, Winfree CJ, Solomon RA. The safety of intraoperative lumbar subarachnoid drainage for acutely ruptured intracranial aneurysm: technical note. *Surg Neurol* 1997;48:338-342.

141. Hasan D, Lindsay KW, Vermeulen M. Treatment of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage with serial lumbar puncture. *Stroke* 1991;22:190-194.
142. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association [published correction appears in *Stroke* 2009;40:e518]. *Stroke* 2009;40:994 –1025.
143. Gilmore E, Choi HA, Hirsch LJ, Claassen J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist* 2010;16:165-175.
144. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 1986;13:229-231.
145. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD. Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1981;8:417-421.
146. Deutschman CS, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. *Neurosurgery* 1985;17:510-517.
147. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1315-1320.
148. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and risk factors. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:93-98.
149. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, Kassell NF, Hwang SL. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;99:978-985.
150. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:258-265.

151. Ukkola V, Heikkinen ER. Epilepsy after operative treatment of ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;106:115-118.
152. Cabral NL, Gonçalves AR, Longo AL, Moro CH, Costa G, Amaral CH, Fonseca LA, Eluf-Neto J. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:755-761.
153. Kvam DA, Loftus CM, Copeland B, Quest DO. Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery* 1983;12:14-17.
154. Matthew E, Sherwin AL, Welner SA, Odusote K, Stratford JG. Seizures following intracranial surgery: incidence in the first post-operative week. *Can J Neurol Sci* 1980;7:285-290.
155. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992;33:495-498.
156. Ohman J. Hypertens as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* 1990;27:578-581.
157. Disney L, Weir B, Grace M, Roberts P. Trends in blood pressure, osmolality and electrolytes after subarachnoid hemorrhage from aneurysms. *Can J Neurol Sci* 1989;16:299-304.
158. James IM. Electrolyte changes in patients with subarachnoid haemorrhage. *Clin Sci* 1972;42:179-187.
159. Chandy D, Sy R, Aronow WS, Lee WN, Maguire G, Murali R. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India* 2006;54:273-275.
160. Nakagawa I, Kurokawa S, Takayama K, Wada T, Nakase H. Increased urinary sodium excretion in the early phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a predictor of cerebral salt wasting syndrome [in Japanese]. *Brain Nerve* 2009;61:1419-1423.
161. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 2009;65:925-935.

162. Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, Lindsay KW, Hasan D, van Gijn J. Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture. *Stroke* 1993;24:809–814.
163. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749–755.
164. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res* 2000;22:151–155.
165. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001;17:125–138.
166. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:511–524.
167. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, Ulatowski JA. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:178–184.
168. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke* 2010;41:122–128.
169. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, van Gijn J, Vermeulen M. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1156–1161.
170. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999;91:947–952.
171. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, Kojima J, Kuroiwa T, Mori T, Moro N, Nagata I, Ogawa A, Ohno K, Seiki Y, Shiokawa Y, Teramoto A, Tominaga T, Yoshimine T. A randomized controlled

- trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2373–2375.
172. Mayer SA, Solomon RA, Fink ME, Lennihan L, Stern L, Beckford A, Thomas CE, Klebanoff LM. Effect of 5% albumin solution on sodium balance and blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998;42:759–767.
 173. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000;47:850–855.
 174. Dorhout Mees SM, Luitse MJ, van den Bergh WM, Rinkel GJ. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke* 2008;39:2141–2143.
 175. Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007;261:143–156.
 176. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1278–1280.
 177. 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. *Neurology* 2007;68:1013–1019.
 178. Zhang G, Zhang JH, Qin X. Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110:239–243.
 179. 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;66:696–700.
 180. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59:669–674.

181. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1101]. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992–1000.
182. Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model. *Anesthesiology* 1987;66:39–48.
183. Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1983;308:1378–1382.
184. Longstreth WT Jr, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 1984;15:59–63.
185. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996;71:801–812.
186. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997;314:1303–1306.
187. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 1989;210:466–472.
188. Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care* 2009;11:56–63.
189. Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernandez L, Stuart RM, Presciutti M, Ostapkovich ND, Connolly ES, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Claassen J. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;12:317–323.
190. Giller CA, Wills MJ, Giller AM, Samson D. Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 1998;8:169–170.

191. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Diringner MN. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3039–3044.
192. 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;59:775–779.
193. 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;35:2383–2389.
194. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2008;36:2070–2075.
195. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101:1–7.
196. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Batjer HH, Alberts MJ. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13:313–320.
197. Alaraj A, Wallace A, Mander N, Aletich V, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia type II in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011;69:1030–1036.
198. Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Komotar RJ, Starke R, Garrett MC, Yao J, Cleveland J, Mayer SA, Connolly ES. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia type II in patients with subarachnoid hemorrhage treated with heparin versus enoxaparin. *J Neurosurg* 2009;110:50–57.
199. Hoh BL, Aghi M, Pryor JC, Ogilvy CS. Heparin-induced thrombocytopenia type II in subarachnoid hemorrhage patients: incidence and complications. *Neurosurgery* 2005;57:243–248.
200. Lassila R, Antovic JP, Armstrong E, Baghaei F, Dalsgaard-Nielsen J, Hillarp A, Holme PA, Holmstrom M, Johnsson H, Joutsu-Korhonen L, Sandset PM. Practical

- viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:328–336.
201. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2009;110:1010–1014.
 202. Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL, Kalyvas JT, Cleveland JR, Mocco J, Schmidt M, Mayer SA, Connolly ES Jr. Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res* 2008;30:889–892.
 203. Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:486.
 204. Natelson BH, Chang Q. Sudden death. A neurocardiologic phenomenon. *Neurol Clin* 1993;11:293–308.
 205. Cheung RT, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000, 57:1685–1688.
 206. Cheung RT, Hachinski V. Cardiac effects of stroke. *Cur Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6:199–207.
 207. Sakr YL, Lim N, Amaral AC, et al. Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 2004;96:369–373.
 208. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, et al. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987; 59:596–600.
 209. Sommargren CE, Zaroff JG, Banki N, Drew BJ. Electrocardiographic repolarization abnormalities in subarachnoid hemorrhage. *J Electrocardiol* 2002; 35(Suppl):257–262.
 210. 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.
 211. Andreoli A, di Pasquale G, Pinelli G, et al. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. *Stroke* 1987;18:558–564.

212. Goldstein DS. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 1979;10:253–259.
213. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJ. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985;16:950–956.
214. Machado C, Baga JJ, Kawasaki R, et al. Torsade de pointes as a complication of subarachnoid hemorrhage: a critical reappraisal. *J Electrocardiol* 1997; 30:31–37.
215. van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:644–648.
216. Frangiskakis MJ, Hravnak M, Crago EA, et al. Ventricular arrhythmia risk after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009;10:287–294.
217. Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, et al. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 98:741–746.
218. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1328–1335.
219. Tung P, Kopelnik A, Banki N, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:548–551.
220. 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;36:1567–1569.
221. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:2851–2856.
222. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;54:1369–1373; discussion 1373–1374.

223. Yarlagadda S, Rajendran P, Miss JC, et al. Cardiovascular predictors of in-patient mortality after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006;5:102–107.
224. Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, et al. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;3:132–138.
225. Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Critical Care* 2012;16:212.
226. Simmons RL, Heisterkamp CA 3rd, Collins JA, Genslar S, Martin AM Jr. Respiratory insufficiency in combat casualties. 3.Arterial hypoxemia after wounding. *Ann Surg* 1969;170:45-52.
227. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma* 1995;39:860-866.
228. Fontes RB, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:144-150.
229. Kaufman HH, Timberlake G, Voelker J, Pait TG. Medical complications of head injury. *Med Clin North Am* 1993;77:43-60.
230. Colice GI. Neurogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985;6:473-489.
231. Cushing H. I. On the avoidance of shock in major amputations by cocainization of large nerve-trunks preliminary to their division. With observations on blood-pressure changes in surgical cases. *Ann Surg* 1902;36:321-345.
232. Shanahan W. Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizure. *Presse Méd* 1918;26:108-109.
233. Friedman JA, Pichelmann MA, Piegras DG, McIver JI, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Nicholas DA, Meyer FB, Atkinson JL, Wijdicks EF. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1025-1031.
234. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a

- report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med*. 1995;23:1007-1017.
235. Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E. Deformation of the ventrolateral medulla oblongata by subarachnoid hemorrhage from ruptured vertebral artery aneurysm causes neurogenic pulmonary edema. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:529-534.
 236. Ducker TB, Simmons RL. Increased intracranial pressure and pulmonary edema. 2.The hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1968;28:118-123.
 237. Kosnik EJ, Paul SE, Rossel CW, Sayers MP. Central neurogenic pulmonary edema: with a review of its pathogenesis and treatments. *Childs Brain* 1977;3:37-47.
 238. Gupta YK, Chugh A, Kacker V, Mehta VS, Tandon PN. Development of neurogenic pulmonary edema at different grades of intracranial pressure in cats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42:71-80.
 239. Demling R, Riessen R. Pulmonary dysfunction after cerebral injury. *Crit Care Med* 1990;18:768-774.
 240. Brashear RE, Ross JC. Hemodynamic effects of elevated cerebrospinal fluid pressure: alterations with adrenergic blockade. *J Clin Invest* 1970;49:1324-1333.
 241. Nathan MA, Reis DJ. Fulminating arterial hypertension with pulmonary edema from release of adrenomedullary catecholamines after lesions of the anterior hypothalamus in the rat. *Circ Res* 1975;37:226-235.
 242. Sugg WL, Craver WD, Webb WR, Ecker RR. Pressure changes in the dog lung secondary to hemorrhagic shock: protective effect of pulmonary reimplantation. *Ann Surg* 1969;169:592-598.
 243. de Leeuw PW, Waltman FL, Birkenhager WH. Noncardiogenic pulmonary edema as the sole manifestation of pheochromocytoma. *Hypertension* 1986;8:810-812.
 244. Blessing WW, West MJ, Chalmers J. Hypertension, bradycardia, and pulmonary edema in the conscious rabbit after brainstem lesions coinciding with the A1 group of catecholamine neurons. *Circ Res* 1981;49:949-958.
 245. Loewy AD, McKellar S. The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. *Fed Proc* 1980;39:2495-2503.

246. Brown RH Jr, Beyerl BD, Iseke R, Lavyne MH. Medulla oblongata edema associated with neurogenic pulmonary edema. Case report. *J Neurosurg* 1986;64:494-500.
247. Imai K. Radiographical investigations of organic lesions of the hypothalamus in patients suffering from neurogenic pulmonary edema due to serious intracranial diseases: relationship between radiographical findings and outcome of patients suffering from neurogenic pulmonary edema. *No Shinkei Geka* 2003;31:757-765.
248. Bahloul M, Chaari AN, Kallel H, Khabir A, Ayadi A, Charfeddine F, Hergafi L, Chaari AD, Chelly HE, Ben Hamida C, Rekik N, Bouaziz M. Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *Am J Crit Care* 2006;15:462-470.
249. Connor RC. Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J* 1969;78:145-148.
250. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, Fink ME, Beckford A, Klebanoff LM. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30:780-786.
251. 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;13:774-779.
252. Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Urbinati S, Biancoli S, Cere E, Borgatti ML, Pinelli G. Cardiologic complications of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci* 1998; 42(Suppl 1):33-36.
253. Sarnoff SJ, Sarnoff LC. Neurohemodynamics of pulmonary edema. II. The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and stemic vascular pressures following the intracisternal injection of fibrin. *Circulation* 1952;6:51-62.
254. Minnear FL, Kite C, Hill LA, van der Zee H. Endothelial injury and pulmonary congestion characterize neurogenic pulmonary edema in rabbits. *J Appl Physiol* 1987;63:335-341.
255. Carlson RW, Schaeffer RC Jr, Michaels SG, Weil MH. Pulmonary edema following intracranial hemorrhage. *Chest* 1979;75:731-734.

256. van der Zee H, Malik AB, Lee BC, Hakim TS. Lung fluid and protein exchange during intracranial hypertension and role of sympathetic mechanisms. *J Appl Physiol* 1980;48:273-280.
257. Theodore J, Robin ED. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis* 1976;113:405-411.
258. Maron MB. Effect of elevated vascular pressure transients on protein permeability in the lung. *J Appl Physiol* 1989;67:305-310.
259. Bosso FJ, Lang SA, Maron MB. Role of hemodynamics and vagus nerves in development of fibrin-induced pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1990;69:2227-2232.
260. Richardson JB. Innervation of the pulmonary circulation: an overview. In: *The Pulmonary Circulation in Health and Disease*. Edited by Will JA. Orlando: Academic Press 1987;9-14.
261. Keegan MT, Lanier WL. Pulmonary edema after resection of a fourth ventricle tumor: possible evidence for a medulla-mediated mechanism. *Mayo Clin Proc* 1999;74:264-268.
262. Fein A, Grossman RF, Jones JG, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med* 1979;67:32-38.
263. Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1982;81:318-320.
264. Fisher A, Agoul-Nasr HT: Delayed nonfatal pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1979;51:856-859.
265. Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res* 1985;57:1-18.
266. Sakakibara H, Hashiba Y, Taki K, Kawanishi M, Shimada Y, Ishikawa N. Effect of sympathetic nerve stimulation on lung vascular permeability in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:685-92.
267. Mertes PM, el-Abbassi K, Siaghy EM et al. Protective effect of labetalol on cardiovascular consequences of brain death in the swine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16: 126-30.

268. Seguin C, Devaux Y, Aubert N et al. Consequences of labetalol administration on myocardial beta adrenergic receptors in the brain dead pig. *Ann Transplant* 2000;5:54-54.
269. Wohns RN, Tamas L, Pierce KR, Howe JF. Chlorpromazine treatment for neurogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1985;13:210-211.
270. Deehan SC, Grant IS. Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 1996;22:672-676.
271. Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol* 2011;69:646-654.
272. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk is related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20.
273. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6(1):1-9.
274. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008;20:199-192.
275. Macmillan CS, Grant IS, Andrews PJ. Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid hemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med* 2002;28(8):1012-1023.
276. Di Giugno G, Rosa G. Neurogenic pulmonary edema during subarachnoid hemorrhage. *Minerva Anesthesiol* 1998;64:229-230.
277. Pender ES, Pollack CV Jr. Neurogenic pulmonary edema: case reports and review. *J Emerg Med* 1992;10:45-51.
278. Watanabe T, Sekiguchi K, Inoue A, et al. Clinical evaluation of neurogenic pulmonary edema following acute stage of subarachnoid hemorrhage. *No Shinkei Geka* 1992;20:417-422.
279. Salem R, Vallée F, Dépret F, Callebert J, et al. Subarachnoide hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study. *Critical Care* 2014;18:558.

280. Zaroff JG, Rordorf GA, Newell, BA, Ogilvy CS, Levinson JR. Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. *Neurosurgery* 1999;44:34-40.
281. Brouwers PJ, Wijdicks EF, Hasan D, et al. Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1162-1167.
282. Kreis KE, Kamila SJ, Takala JR. Electrocardiographic changes in cerebrovascular accidents. *Acta Med Scand.* 1969;185:327-334.
283. Inamasu J, Ganaha T, Nakae S, Ohmi T, Wakako A, Tanaka R, et al. Therapeutic outcomes for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage complicated by Takotsubo cardiomyopathy. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:885-893.
284. Inamasu J, Sugimoto K, Yamada Y, Ganaha T, Ito K, Watabe T, Hayashi T, Kato Y, Ozaki Y, Hirose Y. The role of catecholamines in the pathogenesis of neurogenic pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:2179-2185.
285. Shuster S. The electrocardiogram in subarachnoid hemorrhage. *Br Heart J* 1960;22:316-320.
286. Cropp GJ, Manning GW. Electrocardiographic changes simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation* 1960;22:25-38.
287. Hersch C. Electrocardiographic changes in subarachnoid haemorrhage, meningitis, and intracranial space-occupying lesions. *Br Heart J* 1964;26:785-793.
288. Melin J, Fogelholm R. Electrocardiographic findings in subarachnoid hemorrhage. *Acta Med Scand* 1983;213:5-8.
289. Rudehill A, Olsson GL, Sundqvist K, Gordon E. ECG abnormalities in patients with subarachnoid haemorrhage and intracranial tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1375-1381.
290. Arruda WO, de Lacerda Junior FS. Electrocardiographic findings in acute cerebrovascular hemorrhage: a prospective study of 70 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:269-274.

291. Schuiling WJ, Dennesen PJW, Tans JThJ, Kingma LM, Algra A, Rinkel GJE. Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1565–1569.
292. Sugimoto K, Inamasu J, Hirose J, Kato Y, Ito K, Iwase M, Sugimoto K, Watanabe E, Takahashi A, Ozaki Y. The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1897-1903.
293. McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, et al. Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(2):178-85.
294. Inamasu J, Nakatsukasa M, Mayanagi K, Miyatake S, Sugimoto K, Hayashi T, Kato Y, Hirose Y. Subarachnoid hemorrhage complicated with neurogenic pulmonary edema and takotsubo-like cardiomyopathy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:49–55.
295. Tanabe M, Crago EA, Suffoletto MS, Hravnak M, Frangiskakis JM, Kassam AB, Horowitz MB, Gorcsan III J. Relation of elevation in cardiac troponin I to clinical severity, cardiac dysfunction, and pulmonary congestion in patients with subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 2008;102(11):1545–1550.
296. Hamdan A, Barnes J, Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg* 2014;121(6):1367–1373.
297. Gaist D, Pedersen L, Cnattingius S, Sørensen HT. Parity and risk of subarachnoid hemorrhage in women a nested case-control study based on National Swedish Registries. *Stroke* 2004;35:28–33.
298. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: a population-based case-control study. *Ann Intern Med* 1994;121(3):168–173.
299. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2001;32:485–491.

300. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D. Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case-control study. *Stroke* 2001; 32:606–612.
301. Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR. Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *Med Hypotheses* 2006;66:736–756.
302. Alnaes MS, Isaksen J, Mardal KA, Romner B, Morgan MK, Ingebrigtsen T. Computation of hemodynamics in the circle of Willis. *Stroke* 2007;38:2500–2505.
303. Lindekleiv HM, Valen-Sendstad K, Morgan MK, Mardal K-A, Faulder K, Magnus J, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. Sex differences in intracranial arterial bifurcations. *Gen Med* 2010;7:149–155.
304. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, Levy EI, Meng H, Mocco J. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke* 2010;41:916–920.
305. Chen J, Qian C, Duan H, Cao S, Yu X, Li J, Gu C, Yan F, Wang L, Chen G. Melatonin attenuates neurogenic pulmonary edema via the regulation of inflammation and apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats. *J Pineal Res* 2015;59(4):469–77.
306. Chen S, Zhu Z, Klebe D, Bian H, Krafft PR, Tang J, Zhang J, Zhang JH. Role of P2X purinoceptor 7 in neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage in rats. *PLoS One* 2014;12;9(2):e89042. doi: 10.1371/journal.pone.0089042. eCollection 2014.
307. Fujii M, Sherchan P, Soejima Y, Doycheva D, Zhao D, Zhang JH. Cannabinoid receptor type 2 agonist attenuates acute neurogenic pulmonary edema by preventing neutrophil migration after subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurochir Suppl* 2016;121:135–9. doi: 10.1007/978-3-319-18497-5_24.

308. Junttila E, Ala-Kokko T, Ohtonen P, Vaarala A, Karttunen A, et al. Neurogenic pulmonary edema in patients with nontraumatic intracerebral hemorrhage: predictors and association with outcome. *Anesth Analg* 2013;116(4):855-861.
309. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.

SPISAK SKRAĆENICA

AB- arterija basilaris

ACI- arterija carotis interna

ACM- arterija cerebri media

ACoA- arterija communicans anterior

ACoP- arterija communicans posterior

ADBPP- autozomno policistična bolest bubrega

AHA- American Heart Association

ANS- autonomni nervni sistem

ASA- American Stroke Association

BNP- B-tip natriuretskog peptida

CNS- centralni nervni sistem

CPK- kreatin fosfokinaza

CPK-MB- kreatin fosfokinaza MB izoenzim

CPK-MB mass- kreatin fosfokinaza MB izoenzima koncentracija

CRP- C-reaktivni protein

CSWS- cerebral salt wasting syndrome

CT- kompjuterizovana tomografija

CTA- kompjuterizovanom tomografijom angiografija

cTnI- srčani troponin I

DCI- odložena moždana ishemija (engl.delayed cerebral ischemia)

DSA- digitalna subtrakciona angiografija

EKG- elektrokardiografija

EVLW- extravascular lung water

EVD- spoljašnja drenaža likvora (engl.external ventricular drainage)

FLAIR- fluid attenuated inversion recovery

IKP- intrakranijalni pritisak

LK- leva komora

MR- magnetna rezonanca

MRA- magnetnom rezonancom angiografija

NEP- neurogeni edem pluća

NICU- jedinica neurointenzivne nege (engl.neurointensive care unit)

NOM- neurogeni ošamućeni miokard

PAOP- pulmonary artery occlusion pressure

PICA- posterior inferior cerebellar artery

SAH- subarahnoidalna hemoragija

SBP- sistolni krvni pritisak (engl.systolic blood pressure)

TCD- transkranijalni Doppler

VP- ventrikulo-peritonealni

BIOGRAFIJA

Tijana Nastasović rođena je 31.decembra 1979.godine u Vranju, gde je završila osnovnu školu, nižu muzičku školu i gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisuje školske 1998/99.godine. Diplomirala je u oktobru 2004.godine sa prosečnom ocenom 9.31. Iste godine upisuje i magistarske postdiplomske studije. Magistarsku tezu pod nazivom „Uticaj zatvaranja intrakardijalnih defekata na remodelovanje srca kod odraslih” odbranila je 13.novembra 2008.godine. Tema doktorske disertacije pod nazivom „Prediktori razvoja neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidlanim krvarenjem,, odobrena je od strane Nastavno-naučnog veća 29.oktobra 2009.godine čiji je mentor prof.dr Danica Grujičić, a komentor prof.dr Branko Milaković.

Specijalizaciju iz anesteziologije sa reanimatologijom upisala je u aprilu 2010.godine, a specijalistički ispit položila u junu 2014.godine. Užu specijlizaciju iz ultrazvuka u kliničkoj medicini upisala je 2016.god.

Zaposlena je u Centru za anesteziologiju i reanimatologiju, na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije, od decembra 2007. god. Prethodno je radila kao klinički lekar na Odeljenju pedijatrijske intenzivne nege Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, 2006/2007.g.

Usavršavala se na više različitih seminara u zemlji i inostranstvu. Do sada je objavila 35 naučnih radova u časopisima, na domaćim i inostranim kongresima. Bila je stipendista Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka, Ministarstva nauke Republike Srbije, Austrijsko-američke fondacije (AAF), Fondacije za anesteziologiju države Njujork (NYSSA), Svetske federacije društava anesteziologa (WFSA).

Govori i piše na engleskom i francuskom jeziku.

Majka je četvorogodišnje devojčice.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Tijana Nastasović

broj upisa (izrada disertacije odobrena 29.10.2009.g.)

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Prediktori razvoja neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidalnim krvarenjem

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2017.

Tijana Nastasović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Tijana Nastasović

Broj upisa (izrada disertacije odobrena 29.10.2009.g.)

Studijski program _____

Naslov rada **Prediktori razvoja neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidalnim krvarenjem**

Mentor Prof.dr Danica Grujičić, komentor Prof.dr Branko Milaković

Potpisana: Tijana Nastasović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03. 2017.

Tijana Nastasović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Prediktori razvoja neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidalnim krvarenjem

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.03.2017.

Trujana Haueruškić