

Biokemijski pokazatelji cerebralne ishemije i vazospazma u bolesnika liječenih zbog cerebralne aneurizme

Radonić, Jelena

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:640860>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Radonić, Jelena (2015) *Biokemijski pokazatelji cerebralne ishemije i vazospazma u bolesnika liječenih zbog cerebralne aneurizme.*
Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2241>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Radonić

**Biokemijski pokazatelji cerebralne
ishemije i vazospazma u bolesnika
liječenih zbog cerebralne aneurizme**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Radonić

**Biokemijski pokazatelji cerebralne
ishemije i vazospazma u bolesnika
liječenih zbog cerebralne aneurizme**

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških bolesnika Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ljiljana Popović

POPIS OZNAKA I KRATICA

SAH – subarahnoidalno krvarenje

CT – kompjutorska tomografija

NMR – magnetna rezonanca

GCS – Glasgow koma skala

TCD – transkranijski doppler

PAF – faktor aktivacije trombocita

20-HETE – 20 eikozatetraenoična kiselina

NSE - neuron specifična enolaza

NAD – nikotinamid adenin dinukleotid

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay

GOS – Glasgow outcome scale

SPSS - programski paket namijenjen statističkoj analizi podataka

ANOVA – analiza varijance

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija cerebralnih aneurizmi i subarahnoidalnokrvarenja.....	1
1.2. Klinička slika rupture aneurizme.....	2
1.3. Dijagnostika rupture aneurizme.....	3
1.4. Ishod rupture cerebralne aneurizme.....	3
1.5. Komplikacije rupture aneurizme.....	4
1.5.1. Rekrvarenje.....	4
1.5.2. Cerebralni spazam.....	4
1.6. Patogeneza cerebralnog spazma.....	7
1.7. Endotelin u cerebralnom vazospazmu.....	9
1.8. Rani cerebralni spazam.....	10
1.9. Odložena cerebralna ishemija.....	10
1.10. Kirurške i neuroradiološke metode liječenja cerebralne aneurizme.....	11
1.11. Biomarkeri cerebralne ishemije.....	12
1.11.1. Potencijalni biomarkeri cerebralne ishemije.....	12
1.11.2. Endotelin kao biomarker cerebralnog spazma.....	14
2. HIPOTEZA.....	15
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
4. BOLESNICI I METODE.....	16
4.1. Kriteriji za uključivanje u studiju.....	16
4.2. Postupak s bolesnikom.....	16
4.3. Statistička analiza.....	18
5. REZULTATI.....	19
5.1. Deskriptivna statistika ukupne populacije bolesnika.....	19
5.2. Usporedba skupine bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom.....	23
5.2.1. Karakteristike populacije bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom.....	23
5.2.2. Biokemijski parametri u skupini bolesnika sa rupturom i bez rupture aneurizme.....	33

5.3. Usporedba skupina bolesnika ovisno o vremenu proteklom od ruptur aneurizme do operacijskog zahvata.....	44
5.3.1. Karakteristike populacije bolesnika ovisno o vremenu proteklom od ruptur aneurizme do operacijskog zahvata.....	44
5.3.2. Usporedba biokemijskih parametara skupina bolesnika podijeljenih ovisno o vremenu proteklom od ruptur aneurizme do operacijskog zahvata.....	54
5.4. Usporedba skupina bolesnika podijeljenih obzirom na ishod.....	65
5.4.1. Karakteristike populacije bolesnika ovisno o ishodu.....	65
5.4.2. Usporedba biokemijskih pokazatelja između skupina bolesnika podijeljenih obzirom na ishod.....	71
5.5. Usporedba skupina bolesnika podijeljenih ovisno o kliničkoj procjeni prisustva cerebralnog vazospazma.....	80
5.5.1. Karakteristike populacije bolesnika podijeljenih u skupine ovisno o kliničkoj procjeni prisustva cerebralnog vazospazma.....	80
5.5.2. Usporedba biokemijskih parametara u skupinama bolesnika podijeljenih ovisno o kliničkoj procjeni prisustva cerebralnog vazospazma.....	88
5.6. Povezanosti.....	94
5.6.1. Povezanost GCS s drugim mjerenim parametrima.....	94
5.6.2. Povezanost endotelina – 1 s drugim mjerenim parametrima.....	102
5.6.3. Povezanost koncentracije laktata s drugim mjerenim parametrima.....	112
5.6.4. Ostale povezanosti.....	118
6. RASPRAVA.....	120
7. ZAKLJUČAK.....	137
8. SAŽETAK.....	138
9. SUMMARY.....	140
10. LITERATURA.....	142
11. ŽIVOTOPIS.....	166

1. UVOD

Cerebralna aneurizma je proširenje neke od arterija koje opskrbljuju mozak krvlju. Najčešće su to glavne moždane arterije smještene na bazi mozga. Uzrok nastanka aneurizmi je prirođena slabost stijenki arterija. Nastanku aneurizmi pogoduje i nedovoljno regulirana arterijska hipertenzija (1). Drugi faktori rizika za nastanak aneurizmi su pušenje, ekscesivno uzimanje alkohola, cerebralna aneurizma u rođaka, a češće se opažaju i u osoba s autosomno dominantno naslijeđenom policističnom bolesti bubrega (2,3).

1.1. EPIDEMIOLOGIJA CEREBRALNIH ANEURIZMI I SUBARAHNOIDALNOG KRVARENJA

Incidencija cerebralnih aneurizmi je oko 1.8 do 2 % (4,5,6). Većinom (80-90%) su smještene u prednjoj moždanoj cirkulaciji što uključuje karotidnu arteriju, prednju i stražnju komunikantnu arteriju te arteriju cerebri mediju. Znatno su rjeđe u stražnjoj, vertebrobazilarnoj cirkulaciji (10-20%) (7).

Aneurizmatско proširenje arterije nosi rizik od rupture. U 5% cerebrovaskularnih moždanih incidenata uzrok je subarahnoidalno krvarenje (SAH) (8).

Postoje znatne regionalne varijacije u incidenciji SAH, raspona od 2 do 25/100000 stanovnika godišnje, a najčešća incidencija iznosi između 7 do 13 bolesnika na 100000 stanovnika godišnje, tj. negdje oko 9.1 na 100000 stanovnika godišnje (8,9,10,11,12). Najviša je u Japanu gdje iznosi 22.7 na 100000 stanovnika godišnje.

Iako je ruptura cerebralne aneurizme rijetko zbivanje, posljedice ruptуре su ozbiljne. Budući da do ruptуре najčešće dolazi u dobi između 40 i 65 godina, socijalni značaj ovog stanja je ogroman. Omjer pojave SAH u žena u odnosu na muškarce je oko 1.24:1 (95% CI 1.09 -1.42) (8). U bolesnika starijih od 40 godina ovaj omjer iznosi 1.6: 1 (13).

Za cerebralne aneurizne veće od 10 mm promjera rizik ruptуре iznosi 7.5% u 5 godina i 22% unutar 10 godina. Aneurizme manje od 10 mm rjeđe rupturiraju, rizik njihove ruptуре iznosi 4.5% u 5 godina i 13.9% u 10 godina

(14). U 13 % ruptiriranih aneurizmi nalazi se ruptura aneurizme koja je manja od 5 mm u promjeru (15).

1.2. KLINIČKA SLIKA RUPTURE ANEURIZME

Nakon rupture aneurizme dolazi do krvarenja u cerebrospinalni likvor što dovodi do porasta intrakranijskog tlaka. Inicijalno krvarenje obično traje tek nekoliko sekundi, no može doći do ponovnog krvarenja.

Simptomi SAH ovise o količini krvi u subarahnoidalnom prostoru. Prisutnost krvi u subarahnoidalnom prostoru dovodi do porasta intrakranijskog tlaka i smanjenja cerebralnog perfuzijskog tlaka što rezultira ishemijom (16,17).

Ruptura aneurizme je dramatičan događaj koji se najčešće manifestira naglo nastalom izuzetno jakom glavoboljom, mučninom, povraćanjem, pojavom dvoslika, razvojem zaočerenosti šije. Katkada se javljaju i epileptički napadi, a može uslijediti gubitak svijesti i smrt. Budući da je ruptura s krvarenjem u likvor nagli događaj koji brzo podiže intrakranijski tlak, simptomi nastupaju naglo. U 97% bolesnika ruptura se manifestira naglo nastalom glavoboljom. Bol je vrlo snažna. Bolesnici je opisuju kao "najteža glavobolja koju su ikada imali". Katkada dolazi i do brzog gubitka svijesti, no svijest može biti i očuvana. Katkada dolazi do pojave epileptičkih grčeva, mučnine i povraćanja (18,19). Epileptički napadi su sami po sebi prediktori lošijeg kasnijeg ishoda koji uključuje epilepsiju, slabije funkcionalne sposobnosti, te lošiju kvalitetu života (20,21).

Bolesnik obično ima izražen sindrom meningizma, kočenje šije, te pozitivne druge znakove koji ukazuju na nadražaj meningealnih ovojnica. Meningizam i lumbalna bol javljaju se obično nekoliko sati nakon rupture radi razvoja aseptičkog meningitisa uzrokovanog nadražajem produkata nastalih raspadanjem krvnih sastojaka (22,18).

Katkada bolesnici sa SAH imaju predznake rupture koji se manifestiraju naglom jakom glavoboljom, a nastaju radi sitnog krvarenja koje prethodi obilnijoj rupturi u vremenu od oko 6 do 20 dana (18). Upozoravajuće glavobolje javljaju se u 10 do 43 % bolesnika sa SAH (23).

1.3. DIJAGNOSTIKA RUPTURE ANEURIZME

Dijagnoza se postavlja kompjuteriziranom tomografijom (CT) mozga bez primjene kontrasta. Lumbalnom punkcijom nalazi se likvor pod tlakom i prisustvo krvi u likvoru s time da količina krvi u likvoru četvrte epruvete nije manja nego u prvoj (13,24,25).

Nalaz ksantokromije likvora dodatno pomaže u brznoj dijagnozi SAH s visokom senzitivnošću od preko 95%, budući da razgradni produkti krvi daju likvoru boju (12,26). Budući da je procjena ksantokromije subjektivna metoda, spektrofotometrijom likvora možemo pouzdano odrediti prisustvo bilirubina i povećati senzitivnost, no treba imati na umu da specifičnost ove metode nije visoka. Senzitivnost lumbane punkcije je 100% za dijagnozu SAH budući da može utvrditi prisustvo krvi u likvoru i kod vrlo malog krvarenja.

Ako je CT mozga jasan, nema potrebe za lumbalnom punkcijom. Ukoliko je nalaz CT mozga uredan, kod daljnje sumnje na SAH potrebno je učiniti lumbalnu punkciju jer je senzitivnija od CT dijagnostike (24).

Digitalna subtrakcijska cerebralna angiografija indicirana je da se utvrdi uzrok krvarenja, te precizna lokalizacija aneurizme, ako je ona razlogom krvarenja. CT i NMR angiografija koje su manje invazivne metode, nisu još dosegle rezoluciju digitalne subtrakcijske angiografije (27,28,29,30,31,32,33).

1.4. ISHOD RUPTURE CEREBRALNE ANEURIZME

Ruptura cerebralne aneurizme s razvojem subarahnoidalnog krvarenja ima visoku smrtnost, koja iznosi oko 50% (34). Približno 10% bolesnika umre prije dolaska u bolnicu, 25 % umre unutar prvih 24 sata od ruptуре, a oko 45 % umre unutar mjesec dana od ruptуре, najčešće radi rekrvarenja (35).

Od bolesnika koji prežive prvih 48 sati, u 70% nastaje cerebralni vazospazam. U 40% slučajeva nema pridruženih simptoma, a u 30% se nalazi neurološki deficit kao posljedica odložene cerebralne ishemije, koja se smatra glavnim razlogom morbiditeta u bolesnika koji su preživjeli SAH (36).

Jednogodišnje preživljenje SAH-a iznosi oko 56%. Od preživjelih 46% ima nepotpuni neurološki oporavak, a u 50% njih nalazi se gubitak pamćenja,

promjene ponašanja prisutne su u 39%, teškoće u govoru nalaze se u 14% ovih bolesnika, a 10% ih je nesamostalno (14).

1.5. KOMPLIKACIJE RUPTURE ANEURIZME

1.5.1. Ponovljeno krvarenje

Do rekrvarenja češće dolazi u vremenu ubrzo nakon ruptуре. Rizik rekrvarenja u prva 24 sata iznosi oko 2.6 do 4% (37,38). Većina ponovljenih krvarenja (73%) događa se unutar prva 3 dana od ruptуре (39).

Smisao operacijskog zahvata nakon ruptуре aneurizme je prevencija rekrvarenja. Operativni rizik je relativno malen. Stoga je opravdano elektivno preventivno zbrinjavanje asimptomatskih slučajno dijagnosticiranih aneurizmi. Na žalost, većina neurokirurških intervencija zbog cerebralnih aneurizmi je hitna jer slijedi nakon ruptуре aneurizme i razvoja subarahnoidalnog krvarenja (SAH).

1.5.2. Cerebralni spazam

Osim ponovljenog krvarenja značajna komplikacija SAH koja može pogoršati ishod bolesnika je pojava cerebralnog vazospazma. Vazospazam dovodi do simptomatske ishemije mozga te nastanka moždanih infarkta. Odložena cerebralna ishemija uslijed vazospazma povećava rizik nepovoljnog ishoda u bolesnika (13,34,40).

Literaturni podaci o incidenciji cerebralnog vazospazma jako se razlikuju i raspona su od 1.5 do 91%, što oslikava dijagostičke poteškoće, upotrebu različitih dijagnostičkih metoda i različitih definicija cerebralnog vazospazma (41,42).

Disney i suradnici učinili su u bolesnika angiografiju 5. dan nakon SAH i našli cerebralni vazospazam u 97% slučajeva.

Najčešće se smatra da je učestalost cerebralnog vazospazma u oko 20 do 30% bolesnika nakon ruptуре cerebralne aneurizme s razvojem SAH (43).

Do danas nije uspostavljena jasna, široko prihvaćena metoda koja bi definirala i klasificirala cerebralni vazospazam upravo zbog različitosti u dijagnostičkom pristupu (44).

Cerebralna angiografija bi se mogla predložiti kao metoda zlatnog standarda za dijagnostiku cerebralnog vazospazma. Neprikladnost ponavljanja angiografije u ovih bolesnika čini ovu metodu nepodesnom za nadzor bolesnika u smislu detekcije i praćnja cerebralnog vazospazma. Osim toga, Disney i suradnici nisu mogli u svojoj studiji pokazati jasnu povezanost difuznog angiografski dokazanog cerebralnog vazospazma i lošeg ishoda bolesnika, iako su u svih bolesnika učinili cerebralnu angiografiju i 5. dan nakon SAH (42).

Transkranijским Dopplerom može se dobiti uvid u brzinu protoka krvi u krvnim žilama mozga. Uz cerebralni vazospazam dolazi do povećanja brzine protoka što se može detektirati metodom transkranijskog Dopplera. Brzine protoka krvi u cerebralnim arterijama veće od 120 cm u sekundi mogu upućivati na spazam (45,46). Prema nekim autorima serijsko praćenje upotrebom transkranijskog Dopplera može pomoći u detekciji razvoja cerebralnog vazospazma (47,48). Ali povećanje brzine cerebralnog protoka krvi uslijed vazospazma se ne viđa u svih bolesnika. U nekih, naprotiv, uslijed vazospazma dolazi do usporavanja toka krvi, što kompromitira upotrebu transkranijskog doplera kao zasebne metode u dijagnostici cerebralnog vazospazma (44). Mjerenja su donekle pouzdana u području arterije cerebri medije, a manje u ostalim arterijama.

Klinički se odložena cerebralna ishemija uslijed vazospazma manifestira pogoršanjem stanja svijesti, a mogu se pojaviti i fokalni neurološki ispadi.

Odložena cerebralna ishemija klinički se definira kao pojava fokalnih neuroloških poremećaja ili pogoršanje neurološke funkcije što se odražava nižim GCS od 14 (49). Klinički nalaz korelira s radiografskim nalazom cerebralnih infarkta (50). Tipično se javlja u periodu od 4 do 14 dana od rupture (34).

Preliminarni radovi pokazuju da bi asimetrija protoka u mozgu prilikom incijalne CT angiografije kod prijema bolesnika mogla donekle predvidjeti kasniju pojavu odložene cerebralne ishemije uslijed cerebralnog vazospazma,

no klinička upotrebljivost ove metode treba se tek provjeriti daljnjim istraživanjima (51,52,53).

Lokalizacija krvi te procjena količine krvi u cerebrospinalnoj tekućini analizirana procjenom veličine ugruška (veći od 3x5 mm) ili debljine sloja krvi (više od 1 mm) prikazana inicijalnom CT pretragom mozga može također imati neki potencijal u predikciji pojave cerebralnog vazospazma (54).

Fisher i suradnici našli su povezanost cerebralnog vazospazma i količine krvi u cisternama i razradili u skladu s time klasifikacijsku skalu (55).

Nalaz neskalda perfuzije i difuzije u mozgu, prikazanog pomoću nuklearne magnetske rezonance je također jedna od metoda koja ima izvjestan potencijal za predikciju cerebralnog vazospazma, ali nije u kliničkoj upotrebi (56).

Većina, iako ne sve studije, pokazala je dobru korelaciju kliničke slike s pojavom cerebralnog vazospazma (57,58,59,60).

Ocjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale niža od 14 povezana je s pojavom cerebralnog vazospazma i odložene cerebralne ishemije (49).

Klinički ili simptomatski vazospazam nalazi se u 20 - 40 % bolesnika sa SAH (61). Definira se kao kliničko pogoršanje stanja bolesnika nakon što su isključeni drugi razlozi. Subjektivnost i poteškoće kod kliničke procjene stanja u sediranih i anestetiziranih bolesnika, te slaba senzitivnost za suptilne promjene u teških bolesnika sa znatno poremećenim stanjem svijesti glavne su zamjerke ovoj metodi (62,63).

Neki autori (Sevrain i suradnici) našli su rjeđu pojavu cerebralnog vazospazma u bolesnika s višim Hunt Hess skorom u odnosu na one s nižim (41).

Drugi autori izvijestili su upravo suprotno (Hirai i suradnici, Awadet i suradnici) jer su pokazali direktnu povezanost inicijalnog stupnja poremećaja stanja bolesnika i težine vazospazma (64,65).

Također, dulje trajanje poremećaja svijesti nakon SAH može biti prediktor pojave cerebralnog vazospazma (57).

Usprkos poteškoćama, klinička procjena i stupnjevanje kliničkog stanja često se koristi kao metoda predikcije rizika nastanka vazospazma (66).

Klinička procjena pokazala se superiornom u predikciji nastanka cerebralne ishemije s posljedicama nego angiografski ili TCD definirani vazospazam (63).

Anamnestički podaci o postojanju rizičnih čimbenika kao što su dob, spol, arterijska hipertenzija i pušenje, kao i procjena količine krvi u subarahnoidalnom prostoru te veličina i lokalizacija krvarenja imaju važnu ulogu u kliničkoj dijagnostici vazospazma (67).

Cerebralni vazospazam obično nije prisutan u prva tri dana od rupture. Tipično se javlja 4-14 dana od rupture (34).

Vrlo je vjerojatno da je cerebralni vazospazam jedan od mehanizama koji mogu doprinjeti razvoju odložene cerebralne ishemije s kliničkom slikom i neurološkim posljedicama.

Najčešće korištena metoda u liječenju ili prevenciji cerebralnog vazospazma je primjena kalcijских antagonista. Najčešće se primjenjuje nimodipin (68,69,70,71,72).

Pregledom literature i ovdje se nalaze kontradiktorni rezultati pojedinih studija. Metaanaliza 12 kliničkih studija s ukupno 2844 bolesnika od kojih je 1396 dobivalo antagonist kalcija pokazala je ukupnu redukciju rizika od 5.1% u skupini bolesnika koji su dobivali antagoniste kalcija (72).

Moguće je da je povoljan vazodilatacijski učinak na cerebralnu cirkulaciju antagoniziran njegovim poznatim hipotenzivnim učinkom (73).

Zanimljivo je opažanje prema kojem nimodipin poboljšava ishod u težih bolesnika, iako se nije pokazao kao osobito učinkovit u antagoniziranju vazospazma (74,75).

U liječenju vazospazma primjenjuje se hipervolemija, hipertenzija i hemodilucija, što je popularno nazvano "triple H" s ciljem održavanja cerebralnog protoka kroz stisnute žile (65,76). U nekim slučajevima ova terapija može biti i opasna, a efikasnost upitna (77).

Prema nekim radovima, rana primjena angioplastike u bolesnika s cerebralnim vazospazmom imala je povoljan učinak, ali ima i studija koje to nisu mogle potvrditi (78,79).

1.6. PATOGENEZA CEREBRALNOG VAZOSPAZMA

Patogeneza cerebralnog vazospazma nije sasvim jasna. Pretpostavlja se da bi moguću ulogu u stimulaciji vazokonstrikcije mogli igrati metablički produkti

nastali razgradnjom krvi u cerebrospinalnom likvoru. S druge strane oštećenje endotela i nedovoljna produkcija dušičnog oksida koji je potentan vazodilatator mogli bi imati utjecaja (80).

Eksperimentalni radovi ukazuju na prisutnost upale. U prvim satima migriraju leukociti i adheriraju uz endotel. Produkcija citokina dovodi do indukcije ciklooksigenaze 2 i cijepanja arahidonske kiseline (81). Do razgradnje arahidonske kiseline dolazi i aktivacijom puta lipoksigenaze (82). Produkti razgradnje arahidonske kiseline uzrokuju vazokonstrikciju.

Izvjescu ulogu u razvoju vazospazma može imati i faktor aktivacije trombocita (PAF - engleski platelet activating factor) budući da su opažene povišene koncentracije PAF u bolesnika sa SAH i cerebralnim infarktima kao posljedicom vazospazma (83).

Slobodni radikali i oksidacijski stres također sudjeluju u nastanku cerebralnog vazospazma u SAH. Eksperimentalni radovi pokazali su povišenu razinu lipidnih peroksida u psećem eksperimentalnom modelu SAH, što se može blokirati primjenom metilprednizolona (84). Povećana produkcija superoksida u subarahnoidalnom prostoru nakon SAH može se blokirati primjenom superoksid dismutaze (85). Akceptori slobodnih radikala kao što je tirilazad mesilate nisu se pokazali djelotvorni u kliničkim studijama u pokušaju prevencije cerebralnog vazospazma (86,87,88,89).

Ostali molekularni mehanizmi uključuju dušični oksid i endotelin-1. Dušični oksid je vazodilatator koji smanjuje produkciju i antagonizira utjecaj vazokonstriktora endotelina-1 i 20-HETE (20 - hidroksieikozatetraenoična kiselina) i time održava u normalnim uvjetima potreban tonus vaskulature mozga (90,91,92). U bolesnika sa SAH dolazi do smanjenja raspoloživog dušičnog oksida u krvnim žilama mozga, što rezultira smanjenjem inhibicije vazokonstriktora. Vazokonstrikcija je osobito izražena u krvnim žilama u blizini ugruška i raspadnutih eritrocita u bolesnika sa SAH, budući da se dušični oksid veže za hemoglobin, koji se u bolesnika sa SAH nalazi slobodan u subarahnoidalnom prostoru nakon raspada eritrocita (93,94,95,96). Inhibicija sinteze dušičnog oksida dovodi do vazokonstrikcije koja može biti ublažena primjenom inhibitora endotelinskih receptora (90,97,98). To je u skladu i s opažanjem da akutna ishemija može biti ublažena primjenom donora dušičnog oksida kao što je S-nitrozoglutation (99).

1.7. ENDOTELIN U CEREBRALNOM VAZOSPAZMU

Endotelin je peptid koji je potentan vazokonstriktor i mogao bi imati značajnu ulogu u patogenezi cerebralnog vazospazma i odložene cerebralne ishemije nakon SAH (100,101,102,103,104).

Jedna od teorija smatra da do vazospazma dolazi uslijed neravnoteže između endotelina-1 i endotelnog faktora relaksacije (105). Pokazano je u eksperimentalnom modelu da endotelin-1 kao potentni vazokonstriktor u odsutnosti endotelnog faktora relaskacije dovodi do vazokonstrikcije (106).

Kod dugotrajnog vazospazma nastaje i stukturalno oštećenje endotela (107). Primjena inhibitora endotelin-1 konvertaze ublažava spazam krvih žila mozga izazvan subarahnoidalnim krvarenjem (108). Ovo opažanje dodatno upućuje na moguću ulogu endotelina-1 u nastanku cerebralnog vazospazma u bolesnika sa SAH.

Moguće je da u bolesnika sa SAH dolazi i do povećanja sinteze endotelina-1 u cerebrospinalnom likvoru i radi direktne stimulacije produkcije endotelina-1 oksihemoglobinom (109,110).

Također je poznato da u bolesnika s povišenim intrakranijskim tlakom dolazi do sekrecije vazopresina, koji je i sam moćni vazokonstriktor, a koji potiče stvaranje endotelina-1 u endotelu cerebralne mikrovaskulature (111,112,113,114,115,116,117).

Eksperimentalni radovi pokazali su da je razina endotelina povišena u plazmi, cerebrospinalnom likvoru i hipotalamusu nakon SAH (118,119,120,121).

Neke kliničke studije pokazale su povišene razine endotelina u plazmi i cerebrospilanom likvoru u bolesnika s cerebralnim vazospazmom (122,123,124,125,126). Postoje i kliničke studije koje to ne potvrđuju (103,127,128).

Endotelin potiče ulazak kalcija u glatko mišićje krvnih žila što dovodi do njihove kontrakcije. Inhibicija utoka kalcija induciranog endotelinom umanjuje spazam u animalnom modelu SAH (129).

1.8. RANI CEREBRALNI VAZOSPAZAM

U 10% bolesnika javlja se i rani cerebralni vazospazam koji je druge patogeneze od onog koji se javlja kasnije (93,130). Nije prediktor pojave kasnijeg vazospazma, no utječe na ishod. Povezan je s težim krvarenjem, lošijim neurološkim statusom kod prijema, pojavom cerebralnih infarkta i lošijim ishodom (131).

1.9. ODLOŽENA CEREBRALNA ISHEMIJA U BOLESNIKA SA SAH

U bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem uslijed rupturirane cerebralne aneurizme često se nalaze i područja infarkta mozga. Obično su to ili pojedinačna područja nekroze neposredno uz mjesto rupture ili multiple ishemijske lezije često smještene distalno u opskrbnom toku arterije na kojoj je došlo do rupture aneurizme, no mogu se nalaziti i bilateralno. Smatra se da važnu ulogu u nastanku cerebralnih infarkta uz SAH ima cerebralni vazospazam kao glavni razlog nastanka odložene cerebralne ishemije(132).

Cerebralni infarkt može nastati i radi kirurške manipulacije koja dovodi do privremene ili trajane ishemije određenog područja, a neki slučajevi se mogu objasniti tromboembolijama radi sporog turbulentnog toka krvi u aneurizmi.

Iako je nastanak odložene cerebralne ishemije najčešće povezivan s nastankom cerebralnog spazma ipak ne postoji direktna povezanost odložene cerebralne ishemije sa spazmom cerebralnih arterija, već je to vrlo vjerojatno multifaktorijalno zbivanje u kojem značajnu ulogu ima i poremećaj mikrocirkulacije koji nije detektibilan angiografijom ili TCD (73).

I u vazokonstrukciji mikrovaskulature u SAH endotelin bi mogao imati svoje mjesto u patogenetskom mehanizmu (133).

1.10. KIRURŠKE I NEURORADIOLOŠKE METODE LIJEČENJA CEREBRALNE ANEURIZME

Cushing je prvi u potpunosti opisao subarahnoidalno krvarenje i konstruirao kvačicu od srebra za klemanje aneurizme (134). Prvo klemanje aneurizme izveo je Dandy 1938. godine (135).

Komplementarna metoda je postavljanje koila. To je endovaskularna neuroradiološka metoda kojom se aneurizma ispunjava koilom od platine i time se izaziva tromboziranje aneurizme (136,137).

Obje ove metode su podjednako uspješne i podjednakog rizika, a izbor metode je individualan (138). Postoji čitav niz radova koji pokušavaju ustanoviti koja bi metoda imala prednost, kirurška ili endovaskularna (139,140,141,142,143,144,145,146,147).

ISAT studija pokazala je nešto manji mortalitet i morbiditet u bolesnika u kojih je primijenjena neuroradiološka metoda koilovanja, no praćenjem bolesnika ustanovljena je češća ponovna pojava aneurizme s potrebom za reintervenciju nego ako je aneurizma klemana kirurškim putem (148,149). Nije pokazana razlika u učestalosti pojave cerebralnog vazospazma uz primjenu kirurške ili endovaskularne metode.

Budući da se vazospazam pojavljuje 72 sata nakon rupture, operacijski zahvat se nastoji učiniti unutar 3 dana od rupture (150,151).

U toku same operacije kirurški je zahvat olakšan ako je prisutna cerebralna vazokonstrikcija jer je tada smanjen ukupni volumen mozga i ima više prostora za kiruršku manipulaciju. Cerebralna vazokonstrikcija nastaje ako je bolesnik hiperventiliran. Niži arterijski tlak olakšava neurokirurške manipulacije na samoj krvnoj žili jer je mekša, a rizik od rupture aneurizme za vrijeme operacije je smanjen. Kontrolirana hipotenzija može se provoditi primjenom nitroglirecina u kontinuiranoj infuziji. Ali, niži tlak i globalna cerebralna vazokonstrikcija uz pridružen vazospazam mogu uzrokovati ishemiju moždanog tkiva.

1.11. BIOMARKERI CEREBRALNE ISHEMIJE

1.11.1. Potencijalni biomarkeri cerebralne ishemije

Za vrijeme neurokirurške operacije, kad je bolesnik u općoj anesteziji, izostaju kliničke manifestacije akutne cerebralne ishemije. Stoga bi raspoloživost biomarkera cerebralne ishemije bila u svakodnevnom radu od velike pomoći.

Biokemijski pokazatelji koji bi upućivali na razvoj vazospazma i cerebralne ishemije mogli bi biti od koristiti za optimalno vođenje bolesnika kroz neurokirurški operativni zahvat i perioperacijsko zbrinjavanje.

Osobito bi bili korisni biokemijski biomarkeri koji bi mogli predskazati nastanak cerebralnog vazospazma, jer bi se time dobilo vrijeme za medicinsku intervenciju prije nego što je spazam već nastupio. Metode kojima se dijagnosticira cerebralna vazokonstrikcija, kao što su cerebralna angiografija i TCD, ukazuju na već postojeći spazam, kad je moguće posljedično neurološko oštećenje već nastupilo. Isto tako i pokazatelji neuronske degradacije ukazuju na već nastalo oštećenje.

Vjerojatno je da i spazam mikrocirkulacije sudjeluje u razvoju odložene cerebralne ishemije, a ove metode to nisu u mogućnosti pokazati.

Donekle nam uvid u mikrocirkulaciju može dati metoda ortogonalnog polarizacijskog spektralnog prikaza no nije još u rutinskoj kliničkoj primjeni (152,153).

Orijentacija o cerebralnoj ishemiji za vrijeme operacijskog zahvata, prema nekim autorima, može se dobiti oksimetrijom krvi iz bulbusa vene jugularis (154,155,156). Niža saturacija hemoglobina kisikom u uzorku krvi iz bulbusa vene jugularis upućuje na veću ekstrakciju kisika u mozgu što upućuje na ishemiju uslijed vazospazma. Za točno mjerenje potrebno je često baždariti aparat.

Laktat je produkt anaerobnog metabolizma i poznati je pokazatelj ishemije tkiva. Poznat je njegov doprinos u procjeni težine generalizirane hipoperfuzije tkiva u kritično bolesnih (157,158, 159,160). Mjerenjem koncentracije laktata u uzorku venske krvi iz bulbusa vene jugularis i komparacijom s koncentracijom laktata iz arterijske krvi možda bi se mogao dobiti uvid u veličinu anaerobno

dobivene energije u mozgu koja bi mogla korelirati sa veličinom ishemije (161,162).

Pridruženi cerebralni vazospazam mogao bi kompromitirati upotrebu hiperventilacije za vrijeme operacijskog zahvata. Biokemijski pokazatelji koji bi upućivali na pridružen cerebralni vazospazam kao komplikaciju subarahnoidalnog krvarenja, mogli bi biti od koristi u svakodnevnom radu.

Za različite proteine koji se normalno stvaraju u središnjem živčanom sustavu utvrđeno je da se mogu naći u povišenoj koncentraciji u bolesnika s rupturiranom cerebralnom aneurizmom (163,164,165,166,167,168).

No, prema dosadašnjim spoznajama, do sada testirani potencijalni biokemijski prediktori ili markeri cerebralnog vazospazma, odložene cerebralne ishemije te ishoda, nisu se pokazali korisni u zbrinjavanju bolesnika sa SAH radi rupture aneurizme (169).

Prema istraživanju Simana i suradnika, upotreba kombinacije nekoliko biomarkera neruodegeneracije koja uključuju do sada najistraženije NSE i S100beta te 6 novih markera neuronske biodegradacije mogla bi možda biti od potencijalne koristi u predikciji odložene cerebralne ishemije i neuroloških posljedica u bolesnika s rupturom cerebralne aneurizme (170).

Siman i suradnici serijski su mjerili kroz više dana NSE (neuron specifičnu enolazu), S100beta i novije potencijalne biomarkere neuronske degradacije: NFHsmi35, 14-3-3fi, 14-3-3beta, CCSntf, CCSctf, UCH-L1 (168,169,171).

Znatne varijacije koncentracije ovih biomarkera u vremenu zahijevaju serijsko mjerenje kroz više dana, što također komplicira njihovu kliničku upotrebu kao surogat markera odložene cerebralne ozljede i ishoda.

Opažena je i značajno viša koncentracija kateholamina u cerebrospinalnom likvoru bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem koji su imali loš ishod (172). Pitanje je koliko je to posljedica općeg stresa, a u kojoj mjeri dio osnovnog patofiziološkog zbivanja.

1.11.2. Endotelin kao biomarker cerebralnog spazma

Budući da se smatra da endotelin ima važnu ulogu u patogenezi spazma možda bi imalo smisla pokušati ga upotrijebiti i kao biokemijski marker cerebralne vazokonstrikcije.

Postoje radovi koji pokazuju prediktivnu vrijednost endotelina u bolesnika s akutnim cerebrovaskularnim inzultom u bolesnika nakon neurokirurške operacije te u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem (124,125, 173,174). Ali neki radovi nisu uspjeli to potvrditi (127,128,175). Prema nekim radovima nalazi se povišena koncentracija endotelina-1 u cerebrospinalnom likvoru i u krvi bolesnika sa SAH, osobito ako je prisutan vazospazam (176).

Za razliku od pokazatelja spazma koji ukazuju na cerebralnu vazokonstrikciju (angiografija, TCD) raniji biomarkeri koji bi mogli predskazati nastanak spazma mogli bi dati vrijedan doprinos jer bi se pokušaj terapijske intervencije mogao primijeniti prije nego što je spazam već nastupio.

2. HIPOTEZA

Zbog povezanosti endotelina-1 i vazospazma možda bi se mjerenjem koncentracije endotelina-1 iz krvi koja dolazi iz mozga i usporedbom s koncentracijom endotelina-1 u arterijskoj krvi mogao izvesti zaključak o prisutnosti vazospazma te predskazati ishod.

Drugi dostupni biokemijski pokazatelji ishemije tkiva kao što su laktat, povećana ekstrakcija kisika, parcijalni tlak ugljikovog dioksida, možda bi mogli biti povezani s prisutnim vazospazmom i cerebralnom ishemijom, te doprinijeti predviđanju ishoda.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je procjena vrijednosti endotelina-1, kao potencijalnog biokemijskog pokazatelja vazospazma i cerebralne ishemije u neurokirurških bolesnika sa cerebralnom aneurizmom, te njegova prognostička vrijednost u odnosu na ishod.

Ostali ciljevi su procjena vrijednosti laktata, parcijalnog tlaka kisika i ugljikovog dioksida, te saturacija hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi i krvi iz bulbuse vene jugularis kao pokazatelja cerebralne ishemije i predskazatelja ishoda, te njihova povezanost u patofiziološkom zbivanju.

4. BOLESNICI I METODE

4.1. KRITERIJI ZA UKLJUČIVANJE U STUDIJU

U studiju su uključeni bolesnici koji pristupaju neurokirurškom zahvatu radi aneurizme cerebralne arterije, bilo da se radi o elektivnom zahvatu u bolesnika s nekomplikiranom aneurizmom, bilo da se radi o neurokirurškoj intervenciji u bolesnika s rupturiranom cerebralnom aneurizmom. Uvjet za uključenje u studiju je potpisani pristanak bolesnika.

4.2. POSTUPAK S BOLESNIKOM

Svi bolesnici prošli su uobičajeni neurokirurški i anesteziološki postupak. Standardni preoperativni postupak je pregled bolesnika i uvid u dotadašnju medicinsku dokumentaciju. Za preoperativnu sedaciju svi bolesnici dobivaju midazolam intramuskularno. Za uvod u anesteziju i intubaciju koristi se tiopental u dozi od 3-6 mg/kgTT, fentanil u dozi od 0.5-9 ug/kgTT, mišićni relaksansi vekuronij i pankuronij u dozi od 0.1 do 0.15 mg/kgTT i rokuronij u dozi od 0.6 do 1.2 mg/kgTT. Za održavanje anestezije koristi se tiopental i fentanil u infuziji. Ciljni sistolički krvni tlak do klemanja aneurizme iznosi 95-100 mmHg.

U svih bolesnika provedena je umjerena triple H od trenutka klemanja aneurizme, koja podrazumijeva hemodiluciju, hipertenziju i hipervolemiju. Doziranje je provedeno individualno od strane anesteziologa koji zbrinjava bolesnika za vrijeme operacijskog zahvata te u intenzivnoj jedinici. Ciljne vrijednosti hematokrita su 33-38%, centralnog venskog tlaka 5-12 mmHg, a sistoličkog krvnog tlaka 130-200 mmHg.

Bolesnici se poslije operacije idu postupno bude iz opće anestezije u anesteziološkoj intenzivnoj jedinici.

Nimodipin je primjenjivan u poslijeoperacijskom periodu intravenskim putem u kontinuiranoj infuziji ukoliko je sistolički krvni tlak prelazio 140 mmHg, titrirajući brzinu infuzije do postizanja optimalnog krvnog tlaka u rasponu od 120 do 170 mmHg sistoličke vrijednosti, a do najviše doze od 2 mg na sat.

Tekućinu nadoknađujemo primjenom fiziološke otopine s ciljem održavanja normalne hidracije ili blage hiperhidracije.

Registriralo se inicijalno neurološko stanje bolesnika prema Hunt Hess skali i procjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale prije operacijskog liječenja (177,178,179).

U svih bolesnika mjerila se iz krvi bulbosa vene jugularis saturacija hemoglobina kisikom, odredila koncentracija laktata i parcijalni tlak kisika i ugljikovog dioksida i to neposredno prije operativnog zahvata a nakon uvoda u anesteziju, nakon otvaranja dure mater, a prije okluzije vrata aneurizme, 5 minuta nakon okluzije vrata aneurizme, 30 minuta nakon okluzije vrata aneurizme, odmah po dolasku u intenzivnu jedinicu, nakon buđenja, nakon ekstubacije i idući dan nakon operacije. U isto vrijeme uzeli su se i uzorci arterijske krvi i odredili isti parametri, kako bi se mogli uspoređivati. Koncentracija endotelina-1 određivala se iz krvi bulbosa vene jugularis i iz arterijske krvi istovremeno prije operacije, a nakon indukcije u anesteziju i pola sata nakon okluzije vrata aneurizme, te idući dan nakon operacije.

Procjena neurološkog stanja bolesnika pomoću Glasgow Coma Score provodila se svaki sat vremena u ranom postoperativnom periodu te dalje jednom dnevno. Procjena motoričkog deficita provodila se prije operacije, nakon buđenja bolesnika iz opće anestezije i nakon 6 mjeseci. Ocjena stanja provodila se slijepo, bez uvida u izmjerene vrijednosti biokemijskih parametara. Bolesnici su klasificirani prema Glasgow Outcome Skali.

Koncentracija laktata određivala se modificiranom metodom Marbach –Weil, proizvođača “Dade Behring, Dimension Clinical Chemistry System”, upotrebom “Lactic Acid Flex” reagensa (180).

Princip testa je oksidacija laktata u piruvat uz pomoć laktat dehidrogenaze iz zečjeg mišića, pri čemu dolazi do redukcije nikotinamid adenin dinukleotida (NAD). Za svaki mol laktata reducira se jedan mol NAD u NADH, koji se mjeri tehnikom upotrebe dva filtera (340-383). Hidrazin se koristi za hvatanje piruvata kako bi se reakcija odvijala do kraja.

Za određivanje koncentracije endotelina-1 koristila se ELISA metoda, “Biomedical Assays”. Uzorci plazme zamrznute su, a mjerenja koncentracije endotelina u materijalu označenih uzoraka obavljala su se naknadno po otvaranju kita.

Stanje bolesnika provjereno je telefonskim razgovorom 6 mjeseci nakon operacijskog zahvata. Stanje je vrednovano upotrebom Glasgow Outcome Scale (GOS) (181).

Preživljenje i funkcionalni ishod nakon 6 mjeseci od operacijskog zahvata vrednovali su se primjenom modificirane Rankinove skale, pri čemu je lošim ishodom smatran Rankinov skor 3 ili više (182,183,184).

4. 3. STATISTIČKA ANALIZA.

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću SPSS 17 (IBM, Somers, New York) i MedCalc Software 12.2.1 (Mariakerke, Belgija). Normalnom raspodjelom kontinuirane varijable smatrala se svedenost i zaobljenost raspodjela manja od 1. Također se pravilnost raspodjele provjerila Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Nominalni pokazatelji su prikazani raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka pravilne raspodjele upotrijebljen je Studentov t test, a za utvrđivanje razlika između više od dva nezavisna uzorka upotrijebljena je ANOVA, te Hochbergov test za *post hoc* analizu. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka nepravilne raspodjele upotrijebljen je Mann - Whitneyev test, a za utvrđivanje razlika između više od dva nezavisna uzorka upotrijebljen je Kruskal – Wallisov test te Mann – Whitney test za *post hoc* analizu. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između više od dva nezavisna uzorka je upotrijebljen Pearsonov χ^2 , pa χ^2 za *post hoc* analizu ili Fisherov test za analizu malih uzoraka. Za utvrđivanje povezanosti uzorka je upotrijebljen Spearmanov rho test za neparametrijsku analizu. Statistička značajnost je prihvaćena uz $p < 0,05$.

5. REZULTATI

5.1. DESKRIPTIVNA STATISTIKA UKUPNE POPULACIJE BOLESNIKA

U vremenskom periodu od dvije godine, od 16. 11. 2007. godine do 7. 12. 2009. godine, u Klinici za neurokirurgiju učinjene su 144 neurokirurške operacije radi cerebralne aneurizme. Od tog broja u studiju je uključen 41 bolesnik, što je ovisilo o prisustvu istraživača prilikom operacijskog zahvata, te o pristanku bolesnika za sudjelovanje u studiji.

Svi uključeni bolesnici potpisali su informirani pristanak prije uključanja u studiju. Osim nepotpisivanja suglasnosti, nije bilo drugih isključnih kriterija. U svih uključenih ispitanika prikupljeni su svi podaci planirani istraživanjem.

Podaci o dobi, stanju svijesti procjenom Glasgow Coma Scale, težina stanja bolesnika u času prije operacijskog zahvata procjenom po Hunt Hessu, te srednji arterijski tlak bolesnika prikazani su u tablici (Tablica 1).

Tablica 1. Kontinuirane varijable zabilježene prije indukcije u anesteziju

	N	Medijan	Minimum	Maksimum
dob	41	53	26	71
GCS	41	14,56	8	15
Hunt Hess	41	1	1	3
srednji arterijski tlak	37	89	73	128

Legenda: "GCS" - ocjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale,

"Hunt Hess" - ocjena stanja bolesnika upotrebom Hunt Hess ocjenske ljestvice

Bilo je 30 bolesnica (73.2%) i 11 bolesnika (26.8%). Žene su značajno zastupljenije upotrebom binominalnog testa ($P=0.003$)

20 bolesnika (48.8 %) bolovalo je od arterijske hipertenzije, radi čega su uzimali antihipetrenzive, te im je prema anamnestičkim podacima krvni tlak bio zadovoljavajuće reguliran ili blago povišenih vrijednosti.

Prosječni GCS bio je 14,52. Najčešće je stanje svijesti bolesnika bilo potpuno uredno te je u 30 bolesnika GCS iznosio 15, u 9 bolesnika iznosio je 14, u

jednog bolesnika 13, a u jednog bolesnika 8 što je bio najniži inicijalni GSC u ovoj populaciji bolesnika.

Hunt Hess skor prosječno je iznosio 1.27. U 32 bolesnika vrijednost ovog skora je bila 1. U 7 bolesnika iznosio je 2, a u dva bolesnika iznosio je 3.

U 31 od 41 bolesnika (75.6 %) aneurizmom je bila zahvaćena jedna cerebralna arterija, a u 10 bolesnika (24.4%) aneurizme su postojale na dvije ili više cerebralnih arterija i to u osam slučajeva po dvije aneurizme, jednom tri, a jednom četiri aneurizme. Lokalizacija i broj aneurizmi može se vidjeti u tablicama (Tablica 2 , 3).

U 23 (56.1%) bolesnika radilo se o rupturiranoj aneurizmi sa subarahnoidalnim krvarenjem, dok je u 18 (43.9%) bolesnika otkrivena nerupturirana aneurizma, te se operacijskom zahvatu pristupilo elektivno.

Od ukupnog broja bolesnika, 12 ih je bilo asimptomatsko i to svi u skupini bolesnika s nerupturiranom aneurizmom. Od ostalih bolesnika s nerupturiranom aneurizmom 5 ih je imalo glavobolju, a jedan bolesnik imao je epileptički napad.

Svi bolesnici s rupturiranom aneurizmom i subarahnoidalnim krvarenjem imali su kliničke simptome i to svi glavobolju, 18 od 23 mučninu, 15 od 23 povraćanje, a 8 od 23 epileptički napad.

Svi bolesnici prošli su standardnu preoperativnu pripremu.

Nimodipin je primijenjen u 17 bolesnika (41.5%). Svi bolesnici primili su fentanil, prosječno u dozi od 0.88671 mg. Tiopental je dobilo 36 bolesnika, najviše do 3000 mg. Mišićne relaskanse za vrijeme operacije primalo je 25 bolesnika (61%).

Nakon operacije bolesnici su premješteni iz operacijske sale u intenzivnu jedinicu gdje su nadzirani u postupku buđenja.

Prosječno vrijeme do buđenja iz opće anestezije iznosilo je 2 sata i 54 minute, s rasponom od 1 do 18 sati. Prosječno vrijeme do ekstubacije iznosilo je 8 sati i 40 minuta, s rasponom od 3 do 72 sata.

Procjenom GCS nakon buđenja iz anestezije postavljena je klinička sumnja na spazam cerebralnih arterija u 21 (51.2%) bolesnika.

Tablica 2. Lokalizacija aneurizmi u populaciji bolesnika uključenih u studiju

arterija	N	%
a. bazilaris	2	3,8
a. cummunicans posterior	6	11,3
a. communicans anterior	15	28,3
a. cerebri media	21	39,6
a. carotis interna	9	17,0
Ukupno	53	100,0

Tablica 3. Broj i lokalizacija aneurizmi u bolesnika uključenih u studiju

Broj aneurizmi	Lokacija aneurizme	Učestalost	%
1	a. bazilaris	2	4,9
	a. cummunicans posterior	3	7,3
	a. communicans anterior	9	22,0
	a. cerebri media	11	26,8
	a. carotis interna	5	12,2
	a. pericalosa	1	2,4
2	2 na a. cerebri media	3	7,3
	a communicans anterior i a. cerebri media	1	2,4
	2 na a. communicans anterior	1	2,4
	a. cerebri media i a. communicans posterior	2	4,9
	a. communican anterior i a. carotis interna	1	2,4
3	2 na a. communicans posterior i a. carotis int.	1	2,4
4	a communicana post, a. cerebri media i 2 na a. carotis int	1	2,4

U 30 bolesnika ishod je bio povoljan, što znači da nisu imali nikakvih neuroloških posljedica nakon operacije i nakon 6 mjeseci. U 9 (22%) bolesnika zabilježeni su neurološki ispadi koji se nisu oporavili niti nakon 6 mjeseci. Od toga je u 5 (12.2%) bolesnika registriran tek blaži motorički deficit, a u 4 (9.8%) bolesnika znatni. U dvoje bolesnika, u kojih nakon operacijskog zahvata nije bilo neuroloških ispada, naknadnim praćenjem doznalo se da su u periodu od 6 mjeseci od operacijskog zahvata imali epileptičke napadaje.

Nakon 6 mjeseci prosječna GOS ocjena bila je 4.71 (3-5). 10 bolesnika imalo je GOS ocjenu 4, a 1 bolesnik 3, dok su ostali imali ocjenu 5.

Prosječni Rankinov zbroj iznosio je 0.37 (0-3). Jedan bolesnik imao je ocjenu 3, 3 bolesnika ocjenu 2, a 6 bolesnika ocjenu 1. Ostali su bili vrednovani s 0.

Praćenjem bolesnika u vremenu od 6 mjeseci nakon operacije epileptički napadi zabilježeni su češće u bolesnika koji su imali više cerebralnih aneurizmi što je prikazano u tablici (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz učestalosti epileptičkih napada s obzirom na zahvaćenost arterija aneurizmom

		Epileptički napad		Ukupno	
		Ne	Da		
Zahvaćenost arterija aneurizmom	Jedna arterija	N	27	4	31
		% u zahvaćenosti arterija aneurizmom	87,1%	12,9%	100,0%
		% od ukupno	65,9%	9,8%	75,6%
	Više od jedne arterije	N	5	5	10
		% u zahvaćenosti arterija aneurizmom	50,0%	50,0%	100,0%
		% od ukupno	12,2%	12,2%	24,4%
Ukupno		N	32	9	41
		% u zahvaćenosti arterija aneurizmom	78,0%	22,0%	100,0%
		% od ukupno	78,0%	22,0%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=6,073$; $P=0,014$

RR= 3,88 (95% IP= 1,28-11,70), $P=0,016$

5.2. USPOREDBA SKUPINE BOLESNIKA S RUPTURIRANOM I NERUPTURIRANOM ANEURIZMOM

5.2.1. Karakteristike populacije bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom

Usporedbom skupine bolesnika s nerupturiranom i s rupturiranom aneurizmom nalazi se da se skupine nisu značajno razlikovale po dobi i u distribuciji spola (Tablica 5,6).

Tablica 5. Dob bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom operiranih radi cerebralne aneurizme

SAH	N	Medijan	Minimum	Maksimum
da	23	52	26	71
ne	18	55	40	68

Mann-Whitney test (p=0.486)

Tablica 6. Spol bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom operiranih radi cerebralne aneurizme

		SAH				Ukupno	N	%
		da		ne				
		N	%	N	%			
SPOL	muški	5	21,7	6	33,3	11	26,9	
	ženski	18	78,3	12	66,7	30	73,1	
Ukupno		23	100	18	100	41	100	

X² test p=0.406

Arterijska hipertenzija se s podjednakom učestalošću nalazila u obje skupine bolesnika (Tablica 7).

Tablica 7. Arterijska hipertenzija u anamnezi

Arterijska hipertenzija	SAH			
	da		ne	
	N	%	N	%
Normalna	10	43,5%	11	61,1%
Regulirana ili granična	13	56,5%	7	38,9%

X^2 test, $p=0.415$

Zahvaćenost arterija i broj aneurizmi moždanih arterija u bolesnika također je bio podjednak u obje skupine (Tablice 8).

Tablica 8. Broj arterija zahvaćenih aneurizmom

		bolesnici s cerebralnom aneurizmom			
		rupturirane (SAH)		nerupturirane (bez SAH)	
		N	%	N	%
Broj zahvaćenih arterija	JEDNA	16	69,6%	15	83,3%
	VIŠE	7	30,4%	3	16,7%

X^2 test, $p=0.131$

Skupine su se razlikovale po GCS i ocjeni prema Hunt Hess skali prije operacijskog zahvata, sa značajno izraženijim simptomima u onih s rupturiranom aneurizmom, u kojih je GCS prije operacije bio niži, a Hunt Hess ocjena viša.

Upotrebom T testa nalazi se statistički značajna razlika u inicijalnom GCS između ovih dviju skupina što je i očekivano (Tablica 9).

Neposredno po dolasku iz operacijske sale u intenzivnu jednicu radi djelovanja anestetika GCS je niži, podjednako u obje skupine. Od 6 sata nadalje ponovo se vidi statsitički jasna razlika između ove dvije skupine bolesnika radi lošijeg GCS u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom. 7 dana nakon operacijskog zahvata jasna se razlika gubi i ostaje na razini statistički granične značajnosti.

Tablica 9 Procjena stanja svijesti pomoću Glasgow koma skale (GCS) prije operacije i po satima nakon operacijskog zahvata

	SAH	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Srednja standardna greška	P	95% IP donji	95% IP gornji
Hunt Hess prije op.	da	23	1,48	,665	,139	.000	,160	,796
	ne	18	1,00	,000	,000		,191	,766
GCS prije operacije	da	23	14,22	1,476	,308	,007	-1,488	-,077
	ne	18	15,00	,000	,000		-1,421	-,144
GCS 1. sat	da	23	3,00	,000	,000	,021	-,618	,174
	ne	18	3,22	,943	,222		-,691	,247
GCS 2. sat	da	23	5,57	3,102	,647	,133	-2,254	1,940
	ne	18	5,72	3,528	,832		-2,298	1,984
GCS 3. sat	da	23	8,43	3,043	,634	,459	-1,514	2,494
	ne	18	7,94	3,280	,773		-1,540	2,520
GCS 4. sat	da	23	8,65	3,498	,729	,082	-3,511	,482
	ne	18	10,17	2,595	,612		-3,440	,411
GCS 5. sat	da	23	9,65	3,651	,761	,317	-4,829	-,867
	ne	18	12,50	2,229	,525		-4,722	-,974
GCS 6. sat	da	23	10,87	3,912	,816	,026	-3,763	,391
	ne	18	12,56	2,148	,506		-3,634	,262
GCS 7. sat	da	23	11,17	4,207	,877	,002	-4,001	,349
	ne	18	13,00	1,970	,464		-3,846	,194
GCS 8. sat	da	23	11,43	4,198	,875	<0,001	-4,330	-,134
	ne	18	13,67	1,455	,343		-4,156	-,307
GCS 9. sat	da	23	11,61	4,240	,884	<0,001	-4,210	-,017
	ne	18	13,72	1,274	,300		-4,030	-,197
GCS 10. sat	da	23	11,43	4,110	,857	<0,001	-4,295	-,169
	ne	18	13,67	1,495	,352		-4,127	-,337
GCS 11. sat	da	23	11,52	4,111	,857	<0,001	-4,183	-,107
	ne	18	13,67	1,283	,302		-4,009	-,281
GCS 12. sat	da	23	11,70	3,959	,826	<0,001	-4,053	-,111
	ne	18	13,78	1,309	,308		-3,888	-,276

Tablica 9. nastavak

	SAH	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Srednja standardna greška	P	95% IP donji	95% IP gornji
GCS 13. sat	da	23	11,74	3,864	,806	,001	-3,852	-,003
	ne	18	13,67	1,283	,302		-3,691	-,165
GCS 14. sat	da	23	11,83	3,904	,814	<0,001	-3,778	,097
	ne	18	13,67	1,237	,291		-3,613	-,068
GCS 15. sat	da	23	11,83	3,927	,819	,001	-3,794	,113
	ne	18	13,67	1,283	,302		-3,630	-,052
GCS 16. sat	da	23	12,17	3,601	,751	,001	-3,297	,311
	ne	18	13,67	1,283	,302		-3,149	,164
GCS 17. sat	da	23	12,35	3,524	,735	,003	-3,171	,423
	ne	18	13,72	1,487	,351		-3,035	,286
GCS 18. sat	da	23	12,70	3,636	,758	,001	-2,877	,712
	ne	18	13,78	1,060	,250		-2,721	,557
GCS 19. sat	da	23	13,04	3,052	,636	,004	-2,640	,394
	ne	18	14,17	,985	,232		-2,512	,265
GCS 20. sat	da	23	13,30	2,721	,567	,002	-2,343	,396
	ne	18	14,28	1,018	,240		-2,233	,286
GCS 21. sat	da	23	13,30	2,548	,531	,005	-2,154	,540
	ne	18	14,11	1,367	,322		-2,068	,455
GCS 22. sat	da	23	13,39	2,589	,540	,007	-2,201	,539
	ne	18	14,22	1,396	,329		-2,114	,452
GCS 23. sat	da	23	13,26	2,717	,567	,003	-2,271	,570
	ne	18	14,11	1,367	,322		-2,175	,474
GCS 24. sat	da	23	13,17	2,674	,558	,006	-2,512	,304
	ne	18	14,28	1,406	,331		-2,421	,213
GCS 48. sat	da	23	13,61	2,291	,478	,058	-2,084	,412
	ne	18	14,44	1,423	,336		-2,018	,347
GCS 72. sat	da	23	13,57	2,519	,525	,011	-2,405	,202
	ne	18	14,67	1,188	,280		-2,313	,110
GCS za 7 dana	da	23	14,17	2,208	,461	,075	-1,715	,618
	ne	18	14,72	1,179	,278		-1,640	,544

T Test nezavisnih uzoraka

Legenda: "GCS" - procjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale ocjenske ljestvice

Prisutnost simptoma bila je znatno učestalija u bolesnika s rupturiranom aneurizmom iako su neke simptome imali i bolesnici s nerupturiranom aneurizmom, prvenstveno glavobolju koja je u većine bila i razlogom neuroradiološke obrade (Tablica 10,11). Mučninu i povraćanje imali su samo bolesnici s rupturiranom aneurizmom (Tablica 12,13). Epileptički napadi praćenjem nakon operacijskog zahvata češće su se pojavljivali u bolesnika s rupturiranom aneurizmom nego u onih bez rupture. (Tablica 14).

Tablica 10. Prisutnost simptoma

		SAH			
		da		ne	
		N	%	N	%
Prisutnost simptoma	NE	0	,0%	9	50,0%
	Da	23	100,0%	9	50,0%

$$X^2 = 11,960 \quad p < 0.001$$

Tablica 11. Učestalost glavobolje

		GLAVOBOLJA				Ukupno	
		DA		NE			
SAH	da	23	100%	0	0%	23	100%
	ne	5	27.8%	13	72.2%	18	100%
Ukupno		28		13		41	

$$X^2 = 21,102 \quad p < 0.001$$

Tablica 12. Učestalost mučnine

		MUČNINA					
		DA	NE	Ukupnoi			
SAH	da	18	78.3%	5	21.7%	23	100%
	ne	0	18	100%	18	100%	
Ukupno		18		23		41	

$$X^2 = 22,034, \quad p < 0.001$$

Tablica 13. Učestalost povraćanja

		POVRAĆANJE		Ukupno
		DA	NE	
SAH	da	15 65.2%	8 34.8%	23 100%
	ne	0	18 100%	18 100%
Ukupno		15	26	41

$$\chi^2=15,807, p<0.001$$

Tablica 14. Prikaz učestalosti epileptičkog napada u vrijeme prije operacije

			Epileptički napad		Ukupno
			Ne	Da	
SAH	Ne	N	17	1	18
		% u skupini	94,4%	5,6%	100,0%
		% od ukupno	41,5%	2,4%	43,9%
	Da	N	15	8	23
		% u skupini	65,2%	34,8%	100,0%
		% do ukupno	36,6%	19,5%	56,1%
Ukupno		N	32	9	41
		% u skupini	78,0%	22,0%	100,0%
		% od ukupno	78,0%	22,0%	100,0%

$$\chi^2=3,473; P=0,062$$

Srednji arterijski tlak u ove dvije skupine bolesnika prikazan je u tablici (Tablica 15).

Tablica 15. Srednji arterijski tlak u bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom

Srednji arterijski tlak	SAH	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Srednja standardna greška	P	95% IP donji	95% IP gornji
pri indukciji u anesteziju	da	23	82,04	9,744	2,032	,886	-2,408	10,161
	ne	18	78,17	10,037	2,366		-2,447	10,201
prije klemanja aneurizme	da	23	83,22	10,711	2,233	,599	-7,832	6,600
	ne	18	83,83	12,099	2,852		-7,975	6,743
5 minuta nakon klemanja	da	23	90,39	10,895	2,272	,503	-,413	12,752
	ne	18	84,22	9,577	2,257		-,312	12,650
30 minuta nakon klemanja	da	23	96,78	9,195	1,917	,661	,344	12,555
	ne	18	90,33	10,082	2,376		,250	12,648
Kod dolaska u intenzivnu jedinicu	da	22	114,23	19,275	4,109	,495	-10,239	15,138
	ne	18	111,78	20,259	4,775		-10,331	15,230
Kod buđenja	da	23	99,57	12,197	2,662	,551	-8,987	8,880
	ne	18	99,63	14,560	3,640		-9,275	9,167
Kod ekstubacije	da	23	92,78	9,667	2,016	,274	-3,497	12,396
	ne	18	88,33	15,381	3,625		-4,060	12,959
Iduće jutro nakon operacijskog zahvata	da	23	90,22	11,755	2,451	,267	-1,821	12,255
	ne	18	85,00	10,082	2,376		-1,690	12,125

T Test nezavisnih uzoraka

Nimodipin je znatno češće primjenjivan u bolesnika s rupturiranom aneurizmom $p < 0.001$ (Tablica 16).

Tablica 16. Primjena nimodipina

		Nimodipin		Ukupno
		DA	NE	
SAH	da	16	7	23
	ne	1	17	18
Ukupno		17	24	41

$$X^2 = 14,501, P < 0.001$$

Nije bilo razlike u učestalosti primjene mišićnih relaksansa za vrijeme operacije u ove dvije skupine bolesnika (Tablica 17).

Tablica 17. Učestalost primjene mišićnih relaksansa

		Mišićni relaksansi		Ukupno
		DA	NE	
SAH	da	13	10	23
	ne	12	6	18
Ukupno		25	16	41

$$X^2 = 0,114, P = 0.735$$

Klinički znakovi cerebralnog spazma češće su se nalazili u bolesnika s rupturiranom aneurizmom, razlika nije statistički značajna (Tablica 18).

Tablica 18. Učestalost klinički manifestnog spazma

		Klinički manifestan spazam				Ukupno	
		DA		NE			
		N	%	N	%	N	%
SAH	da	14	60.9	9	39.1	23	100
	ne	7	38.9	11	61.1	18	100
Ukupno		21		20		41	

$$X^2 = 1,172, P = 0.279$$

Ishod bolesnika obzirom na pojavu neuroloških ispada nije se razlikovao između skupine bolesnika s rupturiranom aneurizmom i onih bez rupture (Tablica 19).

Tablica 19. Prikaz ishoda ispitanika obzirom na prisustvo SAH

		Loš ishod		Ukupno	
		Ne	Da		
SAH	Ne	N	12	6	18
		% u SAH	66,7%	33,3%	100,0%
		% u Ukupno	29,3%	14,6%	43,9%
	Da	N	18	5	23
		% u SAH	78,3%	21,7%	100,0%
		% u Ukupno	43,9%	12,2%	56,1%
Ukupno		N	30	11	41
		% u SAH	73,2%	26,8%	100,0%
		% u Ukupno	73,2%	26,8%	100,0%

$$\chi^2=0,227; P=0,634$$

Motorički deficit se s podjednakom učestalošću javljao u onih s rupturiranom aneurizmom kao i u onih bez rupture (Tablica 20).

Tablica 20. Učestalost motoričkog deficit

		Motorički deficit			Ukupno
		NE	BLAŽI	ZNATNI	
SAH	da	19	2	2	23
	ne	13	3	2	18
Ukupno		32	5	4	41

$$\text{Pearsonov } \chi^2 = 0,726, P = 0,696$$

Praćenjem bolesnika nakon 6 mjeseci registrirane su posljedice s jednakom učestalošću u skupini bolesnika u kojih je operacija učinjena nakon rupture aneurizme s razvojem subarahnoidalnog krvarenja i u onih u kojih aneurizma nije rupturirala (Tablice 21,22,23).

Tablica 21. Neurološke posljedice 6 mjeseci nakon operacijskog zahvata

		Neurološke posljedice nakon 6 mjeseci				Ukupno
		Bez neurolog. posljedica	Blagi motorički deficit	Znatni motorički deficit	Epileptički i napadi	
SAH	da	18	2	2	1	23
	ne	12	3	2	1	18
Ukupno		30	5	4	2	41

Pearsonov $X^2 = 0,802$, $p = 0,849$

Tablica 22. Neurološke posljedice 6 mjeseci nakon operacijskog zahvata

		SAH DA	SAH NE	ukupno
Bez posljedica		18	12	30
Blaži poremećaj	glavobolja	1	1	2
	ptoza kapka	0	1	1
	dvoslike	1	0	1
	par facijalisa	0	1	1
Znatni poremećaj	plegija ruke	2	1	3
	smetnje govora	1	1	2
	epilepsija	1	1	2

Bolesnici operirani radi rupturirane aneurizme s razvojem SAH i bolesnici bez rupturirane aneurizme nisu se statistički značajno razlikovali po GOS i ocjeni prema Rankinovoj skali (Tablica 23)

Tablica 23. Ocjena stanja upotrebom Glasgow Outcome Scale i modificiranog Rankinova skora 6 mjeseci nakon operacijskog zahvata

		N	aritmetička. sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška
GOS	da	23	4,74	,541	,113
	ne	18	4,67	,485	,114
Rankinov skor	da	23	,39	,839	,175
	ne	18	,33	,594	,140

5.2.2. Biokemijski parametri u skupini bolesnika sa rupturom i bez ruptur aneurizme

Učinjena je analiza biokemijskih parametara u krvi iz arterije i iz bulbusa jugularne vene, te njihova arteriovenska razlika. Mjerena je koncentracija laktata, parcijalni tlak kisika i saturacija hemoglobina kisikom, parcijalni tlak ugljikovog dioksida, i to u vremenu prije indukcije u anesteziju, prije klemanja aneurizme, 5 minuta nakon klemanja aneurizme, 30 minuta nakon klemanja aneurizme, odmah po prijemu u intenzivnu jedinicu, nakon buđenja iz opće anestezije, nakon ekstubacije i iduće jutro. Prije indukcije, 30 minuta nakon klemanja i iduće jutro određena je i koncentracija endotelina-1.

U vremenu prije indukcije u anesteziju nije bilo razlike u koncentraciji laktata. Nađen je nešto niži parcijalni tlak ugljikovog dioksida pCO_2 u venskoj krvi dobivenoj iz bulbusa jugularne vene u bolesnika s rupturom aneurizme i subarahnoidalnim krvarenjem, ali statistička značajnost je granična.

Ustanovljeno je da je parcijalni tlak kisika pO_2 i saturacija hemoglobina kisikom $satO_2$ statistički značajno viša u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem.

Nalazi se nešto niža koncentracija endotelina u arterijskoj krvi u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem, ali na razini granične statističke značajnosti.

Rezultati su prikazani u tablici (Tablica 24).

U trenutku prije klemanja aneurizme i 5 minuta nakon klemanja nije nađena statistički značajna razlika niti u jednom od mjerenih biokemijskih parametara između skupine bolesnika s rupturiranom aneurizmom i onih operiranih radi aneurizme koja nije rupturirala. Rezultati su prikazani u tablici (Tablice 25,26).

U trenutku 30 minuta nakon klemanja aneurizme grupe se nisu razlikovale po mjerenim biokemijskim parametrima. Uočava se tek na razini granične statističke značajnosti nešto veća razlika koncentracije endotelina-1 izmjerene u venskoj krvi iz bulbusa jugularne vene i koncentracije endotelina-1 u arterijskoj krvi u bolesnika u kojih nije bilo ruptur aneurizme sa razvojem subarahnoidalnog krvarenja (Tablica 27).

Tablica 24. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme u trenutku prije indukcije u anesteziju.

	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95% IP donji	95% IP gornji
laktat u arteriji	da	23	,970	,4733	,0987	,819	-,4775	,1166
	ne	18	1,150	,4579	,1079		-,4767	,1159
laktat u jugularnoj veni	da	23	1,030	,4646	,0969	,929	-,4204	,1702
	ne	18	1,156	,4630	,1091		-,4209	,1706
laktat vena - arterija	da	23	,057	,1996	,0416	,926	-,0418	,2437
	ne	18	-,044	,2526	,0595		-,0470	,2490
CO ₂ u arteriji	da	23	4,709	,7897	,1647	,275	-,5249	,3645
	ne	18	4,789	,5593	,1318		-,5069	,3466
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,313	,5578	,1163	,057	-,9119	,0380
	ne	18	6,750	,9351	,2204		-,9490	,0751
SatO ₂ u arteriji	da	23	99,48	,790	,165	,847	-,389	,568
	ne	18	99,39	,698	,164		-,382	,561
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	62,83	15,558	3,244	,033	-4,398	12,717
	ne	18	58,67	10,070	2,374		-3,979	12,298
pO ₂ u arteriji	da	23	21,339	4,6984	,9797	,845	-2,3387	3,5058
	ne	18	20,756	4,4478	1,0483		-2,3223	3,4895
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	4,683	1,2547	,2616	,025	-,2624	1,0832
	ne	18	4,272	,7250	,1709		-,2232	1,0440
PO ₂ vena - arterija	da	23	16,657	5,2529	1,0953	,147	-2,8757	3,2221
	ne	18	16,483	4,1139	,9696		-2,7857	3,1321
endotelin-1 u arteriji	da	23	,0861	,05639	,01176	,069	-,09141	,00136
	ne	18	,1311	,08983	,02117		-,09471	,00466
endotelin-1 u veni jugularis	da	23	,0952	,07397	,01542	,268	-,03506	,04660
	ne	18	,0894	,04856	,01145		-,03311	,04466
enbdotelin-1 vena - arterija	da	23	,0074	,09593	,02000	,307	-,01923	,11290
	ne	18	-,0394	,11316	,02667		-,02097	,11464

T Test nezavisnih uzoraka

Tablica 25. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme neposredno prije klemanja aneurizme

Prije klemanja aneurizme	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	p	donji	gornji
laktat u arteriji	da	23	,900	,4328	,0902	,381	-,5604	,0382
	ne	18	1,161	,5147	,1213		-,5686	,0464
laktat u jugularnoj veni	da	23	,904	,3535	,0737	,219	-,4406	,0604
	ne	18	1,094	,4399	,1037		-,4492	,0690
laktat vena - arterija	da	23	-,009	,1730	,0361	,922	-,0536	,1695
	ne	18	-,067	,1782	,0420		-,0543	,1702
CO ₂ u arteriji	da	23	4,635	,5314	,1108	,179	-,3117	,4924
	ne	18	4,544	,7414	,1747		-,3324	,5131
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,083	,7457	,1555	,466	-,6332	,4095
	ne	18	6,194	,9052	,2134		-,6491	,4255
SatO ₂ u arteriji	da	23	99,43	,843	,176	,041	-,684	,220
	ne	18	99,67	,485	,114		-,657	,193
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	59,78	14,324	2,987	,516	-4,175	13,185
	ne	18	55,28	12,690	2,991		-4,050	13,059
pO ₂ u arteriji	da	23	21,561	4,7908	,9989	,280	-3,4580	2,0020
	ne	18	22,289	3,5352	,8333		-3,3595	1,9034
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	4,387	1,0190	,2125	,451	-,2602	,9230
	ne	18	4,056	,7987	,1883		-,2428	,9056

T Test nezavisnih uzoraka

Tablica 26. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme 5 minuta nakon klemanja aneurizme

5 minuta nakon klemanja	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95% IP donji	95% IP gornji
laktat u arteriji	da	23	,913	,4362	,0910	,159	-,6978	-,0317
	ne	18	1,278	,6179	,1456		-,7157	-,0137
laktat u jugularnoj veni	da	23	,983	,4407	,0919	,686	-,5068	,0942
	ne	18	1,189	,5098	,1202		-,5138	,1012
laktat vena - arterija	da	23	,061	,1305	,0272	,380	,0244	,2751
	ne	18	-,089	,2587	,0610		,0119	,2877
CO ₂ u arteriji	da	23	4,691	,5632	,1174	,359	-,3275	,4879
	ne	18	4,611	,7283	,1717		-,3438	,5042
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,061	,7427	,1549	,530	-,6231	,4115
	ne	18	6,167	,8951	,2110		-,6383	,4267
SatO ₂ u arteriji	da	23	99,52	,593	,124	,831	-,307	,461
	ne	18	99,44	,616	,145		-,309	,464
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	66,30	12,290	2,563	,621	3,582	18,471
	ne	18	55,28	10,878	2,564		3,690	18,363
pO ₂ u arteriji	da	23	22,396	4,7915	,9991	,943	-2,6898	3,4144
	ne	18	22,033	4,7991	1,1312		-2,6967	3,4213
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	4,983	1,2014	,2505	,238	,1990	1,5440
	ne	18	4,111	,8324	,1962		,2276	1,5154
PO ₂ vena - arterija	da	23	17,404	5,0066	1,0439	,049	-39,2665	11,1085
	ne	18	31,483	59,6626	14,0626		-43,8054	15,6475

T Test nezavisnih uzoraka

Tablica 27. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme 30 minuta nakon klemanja aneurizme

30 minuta nakon klemanja	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95 % IP min	95% IP maks
laktat u arteriji	da	23	,930	,4743	,0989	,497	-,5920	,0751
	ne	18	1,189	,5820	,1372		-,6027	,0858
laktat u jugularnoj veni	da	23	,978	,4795	,1000	,581	-,5239	,1249
	ne	18	1,178	,5462	,1287		-,5307	,1317
laktat vena - arterija	da	23	,048	,1123	,0234	,703	-,0083	,1262
	ne	18	-,011	,0963	,0227		-,0071	,1249
CO ₂ u arteriji	da	23	4,726	,6092	,1270	,658	-,2726	,5470
	ne	18	4,589	,6859	,1617		-,2805	,5549
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,000	,7422	,1548	,714	-,6170	,3614
	ne	18	6,128	,8013	,1889		-,6234	,3678
SatO ₂ u arteriji	da	23	99,48	,511	,106	,219	-,446	,514
	ne	18	99,44	,984	,232		-,493	,560
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	65,04	12,561	2,619	,925	-3,788	11,652
	ne	18	61,11	11,545	2,721		-3,714	11,579
pO ₂ u arteriji	da	23	21,709	4,2180	,8795	,573	-4,1945	1,7563
	ne	18	22,928	5,2059	1,2270		-4,2929	1,8547
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	4,848	1,1196	,2335	,464	-,4221	,8845
	ne	18	4,617	,8913	,2101		-,4041	,8664
PO ₂ vena - arterija	da	23	16,861	4,1966	,8751	,898	-4,2993	1,3988
	ne	18	18,311	4,8133	1,1345		-4,3621	1,4616
endotelin-1 u arteriji	da	23	,0770	,04237	,00883	,125	-,05899	,00402
	ne	18	,1044	,05742	,01353		-,06048	,00550
endotelin-1 u veni jugularis	da	23	,0952	,05299	,01105	,723	-,05719	,01318
	ne	18	,1172	,05809	,01369		-,05773	,01372
enbdotelin-1 vena - arterija	da	23	,0183	,06597	,01375	,082	-,11241	,05338
	ne	18	,0478	,18242	,04300		-,12354	,06451

T Test nezavisnih uzoraka

U času nakon dolaska u intenzivnu jedinicu biokemijski parametri se nisu razlikovali između dviju skupina bolesnika osim što se nalazi statistički značajno niži parcijalni tlak kisika u krvi iz bulbusa jugularne vene u bolesnika u kojih aneurizma nije rupturirala (Tablica 28).

Razinu granične statističke značajnosti nalazimo u razlici parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u krvi iz bulbusa jugularne vene pri čemu je nešto viši u bolesnika s rupturiranom aneurizmom i subarahnoidalnim krvarenjem, te saturacije hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi i krvi iz bulbusa jugularne vene koja je nešto niža u onih s rupturiranom aneurizmom i razvojem subarahnoidalnog krvarenja.

Značajno ranije su se budili iz opće anestezije bolesnici operirani radi aneurizme koja nije rupturirala u odnosu na one s rupturiranom aneurizmom i subarahnoidalnim krvarenjem upotrebom T testa. $P=0.014$. Prosječno vrijeme do buđenja iznosilo je 2 sata u bolesnika operiranih radi nerupturirane aneurizme a 3.6 sati u bolesnika operiranih radi aneurizme koja je rupturirala. U vrijeme buđenja nalazi se statistički značajna razlika u parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida u bulbusu jugularne vene koja je nešto niža u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem operiranih radi aneurizme koja je rupturirala (Tablica 29).

Značajno ranije su ekstubirani bolesnici operirani radi aneurizme koja nije rupturirala. U njih je vrijeme do ekstubacije iznosilo 5 sati. U bolesnika operiranih radi rupturirane aneurizme prosječno vrijeme do ekstubacije iznosilo je 11. 2 sata. Upotrebom T testa razlika je statistički značajna ($p=0.010$).

Opažena je i razlika u količini primijenjenog tiopentala koja u bolesnika operiranih radi aneurizme koja je rupturirala iznosi prosječno 729 mg dok u onih operiranih radi nerupturirane aneurizme iznosi 440 mg. Upotrebom T testa razlika nije statistički značajna ($p=0.054$). Nije nađena statistički značajna razlika u količini primijenjenog fentanila između ove dvije skupine bolesnika.

Nije bilo razlike u biokemijskim parametrima između ove dvije skupine bolesnika u času buđenja (Tablica 30).

Tablica 28. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme u trenutku nakon dolaska u intenzivnu jedinicu

kod dolaska u intenzivnu	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95% IP donji	95% IP gornji
laktat u arteriji	da	23	1,010	,3936	,0859	,193	-,4498	,1800
	ne	18	1,144	,5721	,1348		-,4617	,1918
laktat u jugularnoj veni	da	23	1,010	,3646	,0796	,280	-,4336	,1526
	ne	18	1,150	,5339	,1258		-,4448	,1639
laktat vena - arterija	da	23	,0095	,08891	,01940	,810	-,05911	,06704
	ne	18	,0056	,10556	,02488		-,06019	,06813
CO ₂ u arteriji	da	23	4,714	,5952	,1299	,556	-,3403	,4578
	ne	18	4,656	,6336	,1493		-,3430	,4604
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	5,819	,5564	,1214	,054	-,3234	,5393
	ne	18	5,711	,7692	,1813		-,3374	,5533
SatO ₂ u arteriji	da	23	94,62	19,635	4,285	,077	-13,839	4,966
	ne	18	99,06	,802	,189		-13,381	4,508
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	65,95	16,314	3,560	,074	-8,837	9,186
	ne	18	65,78	10,207	2,406		-8,557	8,906
pO ₂ u arteriji	da	23	18,505	4,1387	,9031	,876	-3,5516	1,8389
	ne	18	19,361	4,1443	,9768		-3,5542	1,8415
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	5,029	1,5298	,3338	,018	-,6290	,9861
	ne	18	4,850	,7733	,1823		-,5976	,9548
PO ₂ vena - arterija	da	23	13,571	4,2322	,9235	,588	-3,7736	1,8942
	ne	18	14,511	4,4938	1,0592		-3,7916	1,9123

T Test nezavisnih uzoraka

Tablica 29. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme u vrijeme buđenja iz opće anestezije

kod buđenja	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95% IP donji	95% IP gornji
laktat u arteriji	da	23	1,371	,8301	,1812	,236	-1,2058	,0236
	ne	18	1,963	1,0118	,2530		-1,2277	,0456
laktat u jugularnoj veni	da	23	1,400	,8319	,1815	,253	-1,1512	,0387
	ne	18	1,956	,9473	,2368		-1,1656	,0531
laktat vena - arterija	da	23	,029	,1271	,0277	,617	-,0678	,1374
	ne	18	-,006	,1806	,0452		-,0742	,1438
CO ₂ u arteriji	da	23	4,676	,5915	,1291	,268	-,6831	,2105
	ne	18	4,913	,7482	,1871		-,7019	,2293
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,010	,5907	,1289	,044	-,5939	,3504
	ne	18	6,131	,8252	,2063		-,6217	,3783
SatO ₂ u arteriji	da	23	98,43	1,748	,382	,406	-1,340	,947
	ne	18	98,63	1,628	,407		-1,331	,938
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	64,10	13,446	2,934	,186	-11,216	4,407
	ne	18	67,50	8,524	2,131		-10,774	3,965
pO ₂ u arteriji	da	23	18,038	5,9322	1,2945	,608	-4,9601	2,7238
	ne	18	19,156	5,3822	1,3455		-4,9133	2,6769
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	4,843	1,2127	,2646	,166	-1,1160	,3017
	ne	18	5,250	,7891	,1973		-1,0777	,2634
PO ₂ vena - arterija	da	23	13,195	5,7334	1,2511	,704	-4,3894	2,9673
	ne	18	13,906	5,0730	1,2682		-4,3309	2,9089

T Test nezavisnih uzoraka

Tablica 30. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme u vrijeme buđenja iz opće anestezije

kod ekstubacije	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95% IP donji	95% IP gornji
laktat u arteriji	da	23	1,109	,6388	,1332	,723	-,7095	,1504
	ne	18	1,388	,6972	,1691		-,7176	,1585
laktat u jugularnoj veni	da	23	1,157	,6451	,1345	,542	-,6970	,1983
	ne	18	1,406	,7504	,1820		-,7107	,2120
laktat vena - arterija	da	23	,048	,0846	,0176	,332	-,0472	,1075
	ne	18	,018	,1551	,0376		-,0557	,1161
CO ₂ u arteriji	da	23	4,930	,5522	,1151	,478	-,7407	-,0540
	ne	18	5,328	,5222	,1231		-,7387	-,0560
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,096	,4743	,0989	,638	-,6446	,0137
	ne	18	6,411	,5676	,1338		-,6540	,0230
SatO ₂ u arteriji	da	23	98,65	2,080	,434	,163	-1,367	,894
	ne	18	98,89	1,278	,301		-1,307	,833
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	65,57	12,376	2,581	,097	-10,890	2,576
	ne	18	69,72	7,645	1,802		-10,533	2,219
pO ₂ u arteriji	da	23	19,552	6,4939	1,3541	,807	-5,2032	2,8742
	ne	18	20,717	6,1465	1,4487		-5,1805	2,8515
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	4,943	1,0736	,2239	,205	-1,1219	,0978
	ne	18	5,456	,7838	,1847		-1,0992	,0751
PO ₂ vena - arterija	da	23	14,261	5,9726	1,2454	,892	-4,7667	2,7663
	ne	18	15,261	5,8447	1,3776		-4,7630	2,7625

T Test nezavisnih uzoraka

Idućeg jutra nakon operacijskog zahvata mjereni biokemijski parametri nisu se statistički značajno razlikovali osim saturacije hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi koji je statistički značajno ($p=0.004$) ali klinički irelevantno viši u bolesnika operiranih radi aneurizme koja nije rupturirala. Statistička značajnost razlike saturacije hemoglobina kisikom u krvi iz jugularne vene između skupine bolesnika operiranih radi rupturirane ili nerupturirane aneurizme je granična upotrebom T testa ($P=0.055$), a prosječne vrijednosti nešto su više u bolesnika u kojih aneurizma nije rupturirala.

Idući dan nakon operacijskog zahvata mjerene su i koncentracije endotelina-1 u arterijskoj krvi i krvi izvađenoj iz bulbusa jugularne vene. Koncentracije se nisu statistički značajno razlikovale između ove dvije skupine bolesnika, a također nije bilo razlike niti u arteriovenskoj razlici koncentracija endotelina-1.

Tablica 31. Biokemijski parametri u bolesnika s rupturom i bez rupture aneurizme u vrijeme buđenja iz opće anestezije

Iduće jutro nakon operacijskog zahvata	SAH	N	aritmetička sredina	standardna devijacija	srednja standardna pogreška	P	95% IP donji	95% IP gornji
laktat u arteriji	da	23	,678	,3965	,0827	,180	-,5855	,0976
	ne	18	,922	,6761	,1594		-,6130	,1251
laktat u jugularnoj veni	da	23	,700	,3090	,0644	,083	-,5324	,1102
	ne	18	,911	,6790	,1600		-,5684	,1462
laktata vena - arterija	da	23	,013	,1687	,0352	,459	-,0769	,1253
	ne	18	-,011	,1451	,0342		-,0751	,1234
CO ₂ u arteriji	da	23	5,109	,5393	,1124	,332	-,4551	,2503
	ne	18	5,211	,5728	,1350		-,4589	,2541
CO ₂ u jugularnoj veni	da	23	6,200	,4796	,1000	,299	-,4347	,2681
	ne	18	6,283	,6336	,1493		-,4500	,2833
SatO ₂ u arteriji	da	23	98,39	2,126	,443	,004	-1,624	,518
	ne	18	98,94	,802	,189		-1,538	,432
SatO ₂ u jugularnoj veni	da	23	67,48	10,975	2,288	,055	-8,650	3,385
	ne	18	70,11	7,012	1,653		-8,349	3,083
pO ₂ u arteriji	da	23	18,726	6,4370	1,3422	,187	-4,3911	2,9989
	ne	18	19,422	4,8665	1,1470		-4,2674	2,8752
pO ₂ u jugularnoj veni	da	23	5,091	1,0189	,2124	,072	-,7082	,3908
	ne	18	5,250	,6051	,1426		-,6773	,3599
PO ₂ vena - arterija	da	23	13,635	6,2050	1,2938	,276	-4,1640	3,0891
	ne	18	14,172	4,9640	1,1700		-4,0659	2,9910
endotelin-1 u arteriji	da	23	,1100	,08394	,01750	,349	-,04537	,05537
	ne	18	,1050	,07246	,01708		-,04448	,05448
endotelin-1 u jugularnoj veni	da	23	,1183	,10710	,02233	,445	-,11702	,06687
	ne	18	,1433	,18172	,04283		-,12436	,07422
endotelin-1 vena - arterija	da	23	,0083	,10057	,02097	,261	-,13024	,05898
	ne	18	,0439	,19388	,04570		-,13938	,06813

T Test nezavisnih uzoraka

5.3. USPOREDBA SKUPINA BOLESNIKA OVISNO O VREMENU PROTEKLOM OD RUPTURE ANEURIZME DO OPERACIJSKOG ZAHVATA

5.3.1. Karakteristike populacije bolesnika ovisno o vremenu proteklom od rupture aneurizme do operacijskog zahvata

Promatranu populaciju bolesnika možemo podijeliti na skupine bolesnika obzirom na to da li je aneurizma rupturirala ili nije, a skupinu bolesnika s rupturiranom aneurizmom možemo podijeliti u skupine obzirom na vrijeme proteklo od rupture do operacijskog zahvata. Obzirom da se smatra da je cerebralni vazospazam najizraženiji u vremenu od 4 do 14 dana, ovi bolesnici mogu se svrstati u zasebnu skupinu, a druge dvije skupine su bolesnici operirani unutar 3 dana od rupture te oni operirani u vremenu nakon 2 tjedna od rupture. Za ove dvije skupine smatra se da je cerebralni vazospazam manje izražen.

Nije bilo statistički značajne razlike u spolnoj distribuciji između skupine bolesnika podijeljenih u podskupine obzirom na vrijeme proteklo od rupture do operacijskog zahvata (Tablica 32).

Tablica 32. Prikaz učestalosti spola u ispitanika s obzirom na grupu

		Spol			Ukupno
		Muškarci	Žene		
Grupa	Bez rupture	N	6	12	18
		% u Grupa	33,3%	66,7%	100,0%
		% u Ukupno	14,6%	29,3%	43,9%
	<72h	N	2	6	8
		% u Grupa	25,0%	75,0%	100,0%
		% u Ukupno	4,9%	14,6%	19,5%
	4-14 dana	N	2	6	8
		% u Grupa	25,0%	75,0%	100,0%
		% u Ukupno	4,9%	14,6%	19,5%
	>14 dana	N	1	6	7
		% u Grupa	14,3%	85,7%	100,0%
		% u Ukupno	2,4%	14,6%	17,1%
Ukupno		N	11	30	41
		% u Grupa	26,8%	73,2%	100,0%
		% u Ukupno	26,8%	73,2%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=0,976$; $P=0,807$

Medijan dobi bolesnika s nerupturiranom aneurizmom je 55 godina s rasponom od 40-68 godina.

U skupinama bolesnika s rupturiranom aneurizmom obzirom na vrijeme proteklo od rupture do operacijskog zahvata vidi se da je skupina najranije operiranih bolesnika najmlađa, a skupina najkasnije operiranih najstarija. Između ove dvije skupine postoji statistički značajna razlika u dobi (Tablica 33). Također je ustanovljena statistički značajna razlika između skupine bolesnika s nerupturiranom aneurizmom i najranije operiranih bolesnika s rupturiranom aneurizmom, dakle, onih operiranih unutar 3 dana.

Tablica 33. Prikaz dobi u ispitanika obzirom na grupu

	Grupa											Statistika			
	Bez rupture (1) N (18)			<72h (2) N (8)			4-14 dana (3) N (8)			>14 dana (4) N (7)			H	P	Post hoc P<0,05
	N	C	Min.- Maks.	N	C	Min.- Maks.	N	C	Min.- Maks.	N	C	Min.- Maks.			
Dob (g)	18	55	40-68	8	46	26-59	8	52	48-71	7	57	51-71	8,258	0,041	1:2, 2:4

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Grupa bolesnika s rupturiranom aneurizmom koja je bila najranije operirana razlikuje se od ostalih grupa i po GCS koji je niži od GCS bolesnika u ostalih grupa. Medijan GCS skora u ovoj skupini bolesnika iznosi 14 dok je u svih ostalih skupina 15.

Također se ova skupina izdvaja i prema Hunt Hess skali s medijanom 2 dok u ostalih grupa medijan vrijednosti po Hunt Hess skali iznosi 1. Statistički značajna razlika u vrijednosti Hunt Hess skora opažena je samo između skupine nerupturiranih i skupine najranije operiranih s rupturiranom aneurizmom. Rezultati su prikazani u tablici (Tablica 34).

Tablica 34. GCS prije operacije i Hunt Hess skor u ispitanika obzirom na grupu

	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.- 75. P.	C	25.- 75. P.	C	25.- 75. P.	C	25.- 75. P.			
GCS	15	15-15	14	14-14	15	15-15	15	14-15	20,479	<0,001	1:2, 2:3, 2:4
Hunt Hess	1	1-1	2	1-2	1	1-2	1	1-2	12,478	0,006	1:2

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Legenda: "GCS" - procjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale,

"Hunt Hess" - procjena stanja bolesnika upotrebom Hunt Hess ocjenske ljestvice

U 13 od 23 bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem postoji liječena arterijska hipertenzija u anamnezi (Tablica 35). Od 18 bolesnika s nerupturiranom aneurizmom 7 ih ima liječenu hipertenziju u anamnezi dok ih 11 ima normalan krvni tlak prema anamnestičkim podacima. Iako je u skupini bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem više bolesnika s arterijskom hipertenzijom u anamnezi nego onih bez, a u skupini bolesnika bez rupture aneurizme je situacija obratna, razlika nije statistički značajna Pearson χ^2 testom.

Tablica 35. Prikaz učestalosti hipertenzije u ispitanika obzirom na grupu

		Hipertenzija			Ukupno
		Bez hipertenzije	Regulirana terapijom ili granična		
Grupa	Bez rupture	N	11	7	18
		% u grupi	61,1%	38,9%	100,0%
		% od ukupno	26,8%	17,1%	43,9%
	<72h	N	4	4	8
		% u grupi	50,0%	50,0%	100,0%
		% od ukupno	9,8%	9,8%	19,5%
	4-14 dana	N	4	4	8
		% u grupi	50,0%	50,0%	100,0%
		% od ukupno	9,8%	9,8%	19,5%
	>14 dana	N	2	5	7
		% u grupi	28,6%	71,4%	100,0%
		% od ukupno	4,9%	12,2%	17,1%
Ukupno		N	21	20	41
		% u grupi	51,2%	48,8%	100,0%
		% od ukupno	51,2%	48,8%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=2,151$; P=0,542

Srednji arterijski tlak nije se razlikovao među grupama bolesnika (Tablica 36).

Tablica 36. Srednji arterijski tlak obzirom na grupu

Srednji arterijski tlak (mmHg)	Grupa								Statistika	
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.		
Kod indukcije	73	70-83	81	74-90	86	70-88	83	76-90	2,486	0,478
Prije klemanja	83	74-93	90	83-92	80	75-92	78	76-95	0,961	0,811
5 minuta nakon klemanja	83	78-93	87	83-95	83	81-104	96	88-99	4,086	0,252
30 minuta nakon klemanja	88	85-97	96	91-100	94	90-110	102	95-106	5,112	0,164
Kod dolaska u intenzivnu jedinicu	112	90-133	104	94-128	111	93-123	122	104-126	0,958	0,812
Kod buđenja	100	90-107	100	96-110	103	95-108	101	83-108	0,265	0,967
Kod ekstubacije	87	80-91	96	88-104	95	89-101	88	76-95	6,541	0,088
Iduće jutro	86	80-93	91	82-103	93	80-101	85	78-100	2,369	0,499

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Od 23 bolesnika koji su se prezentirali rupturom aneurizme 16 ih je imalo jednu aneurizmu dok je u 7 bilo nađeno dvije ili više aneurizmi. Među 18 bolesnika s nerupturiranom aneurizmom više od jedne aneurizme nalazi se u 3 bolesnika. Razlika nije statistički značajna Pearsonovim X^2 testom (Tablica 37).

Tablica 37. Prikaz zahvaćenosti arterija u ispitanika obzirom na grupu

		Zahvaćenost arterija aneurizmom			Ukupno
		Jedna arterija		Više od jedne arterije	
Grupa	Bez rupture	N	15	3	18
		% u Grupa	83,3%	16,7%	100,0%
		% u Ukupno	36,6%	7,3%	43,9%
	<72h	N	4	4	8
		% u Grupa	50,0%	50,0%	100,0%
		% u Ukupno	9,8%	9,8%	19,5%
	4-14 dana	N	8	0	8
		% u Grupa	100,0%	0%	100,0%
		% u Ukupno	19,5%	0%	19,5%
	>14 dana	N	4	3	7
		% u Grupa	57,1%	42,9%	100,0%
		% u Ukupno	9,8%	7,3%	17,1%
Ukupno		N	31	10	41
		% u Grupa	75,6%	24,4%	100,0%
		% u Ukupno	75,6%	24,4%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=7,303$; $P=0,063$

Nije bilo značajne razlike u vremenu do buđenja bolesnika nakon operacijskog zahvata obzirom na grupu bolesnika s nerupturiranim aneurizmama i skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom podijeljenih u podskupine obzirom na vrijeme proteklo od rupture do operacijskog zahvata. Vrijeme do ekstubacije bilo je značajno duže u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih u ranom periodu unutar 3 dana od rupture u odnosu na skupinu bolesnika u kojih nije bilo rupture aneurizme i skupinu bolesnika operiranih nakon više od 14 dana od rupture aneurizme. Rezultati su prikazani u tablici (Tablica 38).

Tablica 38. Prikaz vremena do buđenja i do ekstubacije obzirom na grupu

	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc $P<0,05$
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Vrijeme do buđenja (sati)	2	1-3	3	2-7	2	1-2	2	2-3	4,848	0,183	
Vrijeme do ekstubacije (sati)	5	4-6	15	6-25	6	5-7	5	4-6	8,060	0,045	1:2, 2:4

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom koji su bili najranije operirani, dobili su više tiopentala od ostalih skupina bolesnika, a vrijeme do ekstubacije je bilo najdulje, medijan iznosi 15 sati i značajno se razlikovalo od skupine bolesnika s nerupturiranom aneurizmom i skupine bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih nakon više od 2 tjedna od rupture (Tablica 39).

Tablica 39. Prikaz ukupne doze tiopentala i fentanila obzirom na grupu

	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Tiopental (mg)	1850	1800-2150	2400	1950-2925	1750	1225-2538	1500	1300-1600	11,834	0,008	1:2, 1:4, 2:3, 2:4
Fentanil (mg)	0,80	0,60-1,00	0,95	0,85-1,28	0,99	0,78-1,38	0,60	0,50-1,00	8,136	0,043	

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom koji su bili najranije operirani, primala je rjeđe mišićne relaksanse za vrijeme operacijskog zahvata nego ostale skupine bolesnika (Tablica 40). U odnosu na skupinu bolesnika s rupturiranom aneurizmom koja je najkasnije operirana, razlika nije dosegla statističku značajnost. Najčešće su mišićne relaksanse primali bolesnici s rupturiranom aneurizmom koji su operirani u vremenu između 4 i 14 dana od rupture.

Nimodipin se značajno češće primijenjivao preoperativno u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom nego u onih bez rupture, a nije nađena razlika između skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom ovisno o vremenu operacijskog zahvata (Tablica 41).

Tablica 40. Prikaz učestalosti aplikacije relaksansa ispitanicima obzirom na grupu

		Relaksans			Ukupno
		Da	Ne		
Grupa	Bez rupture (1)	N	12	6	18
		% u Grupa	66,7%	33,3%	100,0%
		% u Ukupno	29,3%	14,6%	43,9%
	<72h (2)	N	1	7	8
		% u Grupa	12,5%	87,5%	100,0%
		% u Ukupno	2,4%	17,1%	19,5%
	4-14 dana (3)	N	8	0	8
		% u Grupa	100,0%	0%	100,0%
		% u Ukupno	19,5%	0%	19,5%
	>14 dana (4)	N	4	3	7
		% u Grupa	57,1%	42,9%	100,0%
		% u Ukupno	9,8%	7,3%	17,1%
Ukupno		N	25	16	41
		% u Grupa	61,0%	39,0%	100,0%
		% u Ukupno	61,0%	39,0%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=13,309$; $P=0,004$

post hoc Fisherov test:

1:2 $P=0,030$

1:3 $P=0,132$

1:4 $P=0,673$

2:3 $P=0,001$

2:4 $P=0,119$

3:4 $P=0,077$

Tablica 41. Prikaz učestalosti preoperativne aplikacije nimodipina ispitanicima obzirom na grupu

		Nimodipin			Ukupno
		Da	Ne		
Grupa	Bez rupture (1)	N	1	17	18
		% u Grupa	5,6%	94,4%	100,0%
		% u Ukupno	2,4%	41,5%	43,9%
	<72h (2)	N	6	2	8
		% u Grupa	75,0%	25,0%	100,0%
		% u Ukupno	14,6%	4,9%	19,5%
	4-14 dana (3)	N	6	2	8
		% u Grupa	75,0%	25,0%	100,0%
		% u Ukupno	14,6%	4,9%	19,5%
	>14 dana (4)	N	4	3	7
		% u Grupa	57,1%	42,9%	100,0%
		% u Ukupno	9,8%	7,3%	17,1%
Ukupno		N	17	24	41
		% u Grupa	41,5%	58,5%	100,0%
		% u Ukupno	41,5%	58,5%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=17,685$; $P=0,001$

post hoc Fisherov test:

1:2 $P=0,001$

1:3 $P=0,001$

1:4 $P=0,012$

2:3 $P=1$

2:4 $P=0,608$

3:4 $P=0,608$

Klinička sumnja na spazam cerebralne arterije postavljena je češće u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom, ali razlika nije dosegla statističku značajnost (Tablica 42). Među skupinama bolesnika s rupturiranom aneurizmom procjenom GCS nije se našla razlika u učestalosti klinički manifestnog spazma obzirom na vrijeme proteklo od rupture do operacijskog zahvata.

Tablica 42. Prikaz učestalosti spazma (s obzirom na GCS) u ispitanika s obzirom na grupu

			Spazam obzirom na GSC		Ukupno
			Da	Ne	
Grupa	Bez rupture	N	7	11	18
		% u Grupa	38,9%	61,1%	100,0%
		% u Ukupno	17,1%	26,8%	43,9%
	<72h	N	6	2	8
		% u Grupa	75,0%	25,0%	100,0%
		% u Ukupno	14,6%	4,9%	19,5%
	4-14 dana	N	5	3	8
		% u Grupa	62,5%	37,5%	100,0%
		% u Ukupno	12,2%	7,3%	19,5%
	>14 dana	N	3	4	7
		% u Grupa	42,9%	57,1%	100,0%
		% u Ukupno	7,3%	9,8%	17,1%
Ukupno		N	21	20	41
		% u Grupa	51,2%	48,8%	100,0%
		% u Ukupno	51,2%	48,8%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=3,509$; $P=0,320$

Također nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pojave motoričkog deficita između skupine s nerupturiranom aneurizmom i skupina s rupturiranom aneurizmom podijeljenih ovisno o vremenu proteklom o rupture do operacijskog zahvata (Tablica 43) .

Tablica 43. Prikaz učestalosti motoričkog deficita u ispitanika obzirom na grupu

		Prisustvo motoričkog deficita			Ukupno	
		NE	BLAŽI	ZNATNI		
Grupa	Bez rupture	N	13	3	2	18
		% u Grupa	72,2%	16,7%	11,1%	100,0%
		% u Ukupno	31,7%	7,3%	4,9%	43,9%
	<72h	N	8	0	0	8
		% u Grupa	100,0%	0%	0%	100,0%
		% u Ukupno	19,5%	0%	0%	19,5%
	4-14 dana	N	7	1	0	8
		% u Grupa	87,5%	12,5%	0%	100,0%
		% u Ukupno	17,1%	2,4%	0%	19,5%
	>14 dana	N	5	1	1	7
		% u Grupa	71,4%	14,3%	14,3%	100,0%
		% u Ukupno	12,2%	2,4%	2,4%	17,1%
Ukupno		N	33	5	3	41
		% u Grupa	80,5%	12,2%	7,3%	100,0%
		% u Ukupno	80,5%	12,2%	7,3%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=3,937$; $P=0,685$

Nije bilo niti statistički značajne razlike u ishodu bolesnika obzirom na učestalost pojave motoričkog deficita između skupina bolesnika s nerupturiranom ili rupturiranom aneurizmom podijeljenih u skupine ovisno o vremenu proteklom od rupture do operacijskog zahvata (Tablica 44).

Tablica 44. Prikaz ishoda ispitanika s obzirom na grupu

		Loš ishod		Ukupno	
		Ne	Da		
Grupa	Bez rupture	N	12	6	18
		% u Grupa	66,7%	33,3%	100,0%
		% u Ukupno	29,3%	14,6%	43,9%
	<72h	N	6	2	8
		% u Grupa	75,0%	25,0%	100,0%
		% u Ukupno	14,6%	4,9%	19,5%
	4-14 dana	N	7	1	8
		% u Grupa	87,5%	12,5%	100,0%
		% u Ukupno	17,1%	2,4%	19,5%
	>14 dana	N	5	2	7
		% u Grupa	71,4%	28,6%	100,0%
		% u Ukupno	12,2%	4,9%	17,1%
Ukupno		N	30	11	41
		% u Grupa	73,2%	26,8%	100,0%
		% u Ukupno	73,2%	26,8%	100,0%

Pearsonov $\chi^2=1,249$; $P=0,741$

Nije bilo statistički značajne razlike u GOS i Rankinovom skoru nakon 6 mjeseci između skupina bolesnika ovisno o vremenu proteklom od rupture aneurizme do operacijskog zahvata kao i skupine bolesnika s neruptuiranom aneurizmom (Tablica 45).

Tablica 45. Ocjena prema Glasgow Outcome Scale i modificiranom Rankinovom ocjenskom ljestvicom 6 mjeseci nakon operacijskog zahvata

Nakon 6 mjeseci	Grupa				Statistika	
	Bez rupture (1) N (18)	<72h (2) N (8)	4-14 dana (3) N (8)	>14 dana (4) N (7)	P	Post hoc P<0,05
	C	C	C	C		
GOS	4,67	4,75	4,88	4,57	,693	
Rankin	,33	,38	,25	,57	,863	

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Legenda: „GOS“ - Glasgow Outcome Scale, „Rankin“ - modificirani Rankinov skor

5.3.2. Usporedba biokemijskih parametra skupina bolesnika podijeljenih ovisno o vremenu proteklom od rupture aneurizme do operacijskog zahvata

U tablici su prikazani biokemijski parametri u vrijeme prije indukcije u anesteziju u skupini bolesnika bez rupture aneurizme te u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom podijeljenih u tri skupine obzirom na vrijeme proteko od rupture do operacijskog zahvata (Tablica 46). Nije opažena statistički značajna razlika između grupa u koncentraciji laktata u arterijskoj krvi te u krvi iz bulbusa jugularne vene, kao niti arteriovenska razlika laktata. Nije bilo razlike niti u parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida i parcijalnom tlaku kisika u arterijskoj i venskoj krvi iz bulbusa jugularne vene. Koncentracija endotelina-1 nije se značajno razlikovala između skupina niti u arterijskoj krvi, niti u krvi iz bulbusa jugularne vene, a nije bilo statistički značajne razlike niti u razlici koncentracija endotelina-1 u arterijskoj krvi i krvi iz bulbusa jugularne vene.

Tablica 46. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika pri indukciji u anesteziju obzirom na grupu

Pri indukciji u anesteziji	Grupa								Statistika	
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.		
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,2	0,8-1,4	1,0	0,9-1,4	0,6	0,5-0,9	0,9	0,7-1,6	6,483	0,090
Laktat u veni (mmol/L)	1,1	0,7-1,4	1,0	0,8-1,4	0,8	0,6-0,8	1,1	0,7-1,6	4,217	0,239
Laktat V-A	0	-0,1-0,1	0,1	-0,1-0,1	0,1	0,0-0,3	0	0-0,2	2,689	0,442
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,8	4,3-5,1	4,5	3,6-5,0	4,7	4,4-4,9	4,9	4,8-5,6	3,138	0,371
pCO ₂ u veni (kPa)	6,8	6,0-7,2	6,4	5,9-6,6	6,4	5,8-7,2	6,3	6,0-6,7	3,172	0,366
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99-100	100	99-100	100	99-100	100	99-100	0,609	0,894
SatO ₂ u veni (%)	59	50-65	63	45-72	66	49-74	69	54-84	2,979	0,395
PO ₂ u arteriji (kPa)	21,1	17,5-25,1	24,6	14,2-26,2	22,1	17,1-24,6	21,3	18,7-22,4	0,386	0,943
PO ₂ u veni (kPa)	4,3	3,7-4,5	4,4	3,4-5,1	4,7	3,7-5,4	4,9	3,9-6,7	3,191	0,363
pO ₂ V-A (kPa)	16,8	13,6-20,5	20,8	9,7-22,4	17,7	11,9-20,4	15,5	13,0-18,5	0,515	0,915
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,12	0,05-0,17	0,07	0,05-0,15	0,05	0,04-0,13	0,07	0,04-0,09	3,006	0,391
Endotelin 1 u veni (fmol/mL)	0,08	0,04-0,11	0,11	0,09-0,16	0,04	0,04-0,09	0,06	0,04-0,11	5,957	0,114
Endotelin 1 V-A	-0,06	-0,11-0,05	0,03	-0,03-0,10	-0,02	-0,05-0	0	-0,05-0,04	3,392	0,335

Kruskal Wallisov test

U času neposredno prije klemanja aneurizme kao i 5 minuta nakon klemanja koncentracija laktata u arteriji i u venskoj krvi iz bulbusa vene jugularis je statistički značajno viša u bolesnika s nerupturiranom aneurizmom kao i u onih s rupturiranom operiranih u ranom periodu unutar 3 dana od rupture (Tablice 47,48). U času prije klemanja nema statistički značajne razlike u razlici koncentracije laktata u venskoj i arterijskoj krvi. No, 5 minuta nakon klemanja nalazi se u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom koji su operirani u vremenu između 4 i 14 dana statistički značajna pozitivna razlika koncentracije laktata između venske i arterijske krvi, što se u drugim skupinama ne nalazi.

Drugi mjereni biokemijski pokazatelji nisu se značajno razlikovali među skupinama u času neposredno prije i 5 minuta nakon klemanja aneurizme.

U trenutku 30 minuta nakon klemanja aneurizme ponovo se nalaze značajno niže vrijednosti koncentracije laktata u krvi iz bulbusa jugularne vene i u arteriji u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih u vremenu od 4 do 14 dana u odnosu na ostale grupe osim grupe operirane u vremenu nakon 14 dana od rupture (Tablica 49). Ponovo je ova skupina jedina imala pozitivnu razliku koncentracije laktata između venske krvi iz bulbusa jugularne vene i arterijske krvi, no razlika nije dosegla statističku značajnost. Ostali mjereni biokemijski parametri nisu se statistički značajno razlikovali među skupinama, što se odnosi i na koncentraciju endotelina 1 u arterijskoj krvi i venskoj krvi iz bulbusa vene jugularis.

Neposredno nakon operacije po dolasku bolesnika u intenzivnu jedinicu mjereni biokemijski parametri nisu pokazivali statistički značajnu razliku između skupina bolesnika bez rupture aneurizme i bolesnika s rupturiranom aneurizmom podijeljinih u skupine obzirom na vrijeme proteklo od rupture do operacijskog zahvata (Tablica 50).

U trenutku buđenja iz opće anestezije nalaze se ponovo značajno niže koncentracije laktata u arterijskoj krvi i u krvi iz bulbusa jugularne vene u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih u ranoj fazi i u vremenu od 3 do 14 dana, dok se skupine nisu razlikovale po drugim parametrima (Tablica 51).

Tablica 47. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika prije klemanja aneurizme obzirom na grupu

Prije klemanja arterije	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,0	0,7-1,4	1,1	0,91,5	0,6	0,5-0,7	0,8	0,6-0,9	15,495	0,001	1:3, 2:3, 2:4
Laktat vena (mmol/L)	1,0	0,8-1,3	1,0	0,9-1,3	0,6	0,6-0,8	0,9	0,8-1,0	10,128	0,018	1:3, 2:3, 3:4
Laktat vena - arterija	0	-0,1-0	-0,2	-0,3-0	0	0-0,1	0,1	-0,1-0,2	6,612	0,085	
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,4	4,1-5,2	4,1	4,0-4,7	4,8	4,5-5,2	4,8	4,4-5,2	6,094	0,107	
pCO ₂ u veni (kPa)	6,1	5,7-7,1	5,5	4,9-6,4	6,4	6,0-7,1	6,3	5,9-6,5	4,244	0,236	
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99-100	100	99-100	100	99-100	100	99-100	0,743	0,863	
SatO ₂ u veni (%)	56	43-61	57	46-68	60	46-66	70	47-80	2,688	0,442	
pO ₂ u arteriji (kPa)	22,3	20,3-24,8	24,8	15,2-27,1	21,1	18,8-23,7	22,1	22,0-23,5	1,111	0,774	
pO ₂ u veni (kPa)	4,0	3,2-4,8	4,1	3,4-4,8	4,3	3,6-4,8	5,2	3,5-5,9	3,447	0,328	

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Tablica 48. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika 5 minuta nakon klemanja aneurizme obzirom na grupu

5 minuta nakon klemanja aneurizme	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,1	0,8-1,6	1,2	0,9-1,6	0,6	0,6-0,7	0,8	0,6-0,9	16,23	0,001	1:3,1:4, 2:3, 2:4
Laktat vena (mmol/L)	1,1	0,9-1,3	1,1	0,9-1,6	0,7	0,6-0,8	0,8	0,7-0,9	11,00	0,012	1:3, 2:3, 2:4
Laktat vena - arterija	- 0,1	-0,1- 0,1	0	0-0,2	0,2	0-0,2	0	0-0	8,993	0,029	1:3
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,5	4,1-4,9	4,3	4,0-5,0	4,8	4,4-5,5	4,7	4,5-5,1	2,629	0,452	
pCO ₂ u veni (kPa)	6,3	5,3-6,5	6,1	5,3-6,8	6,5	5,5-6,8	6,0	5,6-6,4	0,668	0,881	
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99-100	100	99-100	99	99-100	100	99-100	1,379	0,711	
SatO ₂ u veni (%)	52	48-60	66	49-72	65	63-73	76	53-78	7,876	0,049	1:3, 1:4
pO ₂ u arteriji (kPa)	21,0	18,7- 25,7	26,5	18,5- 28,4	21,2	17,8- 23,8	23,9	21,2- 25,3	2,605	0,457	
pO ₂ u veni (kPa)	3,9	3,5-4,5	4,8	3,6-5,0	4,9	4,4-5,4	5,6	3,9-6,0	7,814	0,050	1:3, 1:4

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Tablica 49. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika 30 minuta nakon klemanja aneurizme obzirom na grupu

30 minuta nakon klemanja aneurizme	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,0	0,8-1,4	1,1	0,9-1,5	0,6	0,6-0,8	0,7	0,6-1,0	10,6 20	0,014	1:3, 2:3
Laktat vena (mmol/L)	1,0	0,8-1,4	1,1	0,9-1,7	0,7	0,6-0,9	0,8	0,6-1,0	7,37 8	0,061	
Laktat vena - arterija	0	-0,1-0,1	0	0-0	0,1	0-0,1	0,0	-0,1-0,1	7,12 9	0,068	
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,7	4,1-5,1	4,4	4,1-4,9	4,9	4,3-5,6	4,8	4,5-5,2	2,48 5	0,478	
pCO ₂ u veni (kPa)	6,2	5,6-6,5	5,7	4,8-6,6	6,2	5,9-7,0	6,1	5,3-6,4	2,38 7	0,496	
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99-100	100	99-100	99	99-99	100	99-100	6,13 3	0,105	
SatO ₂ u veni (%)	62	50-67	66	52-69	65	62-69	74	52-77	2,85 0	0,415	
pO ₂ u arteriji (kPa)	22,1	20,4-27,5	26, 5	16,8-27,5	19,4	17,0-21,7	23, 5	22,8-23,7	3,87 3	0,276	
pO ₂ u veni (kPa)	4,5	3,9-5,1	4,6	3,8-5,1	4,9	4,3-5,1	5,5	3,9-6,3	2,12 8	0,546	
endotelin-1 u arteriji (fmol/L)	0,10	0,05-0,13	0,0 8	0,06-0,10	0,07	0,05-0,14	0,0 6	0,04-0,06	4,18 2	0,242	
endotelin-1 u veni (fmol/L)	0,12	0,07-0,15	0,0 8	0,07-0,18	0,08	0,06-0,13	0,0 5	0,04-0,11	3,78 6	0,285	
endotelin-1 V-A (fmol/L)	0,02	-0,05-0,08	0,0 2	-0,01-0,08	0,01	-0,04-0,06	0	-0,02-0,08	0,38 3	0,944	

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Tablica 50. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika nakon operacije kod dolaska u intenzivnu jedinicu obzirom na grupu

Nakon operacije po dolasku u intenzivnu jedinicu	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,7-1,4	0,9	0,7-1,4	0,7	0,5-1,1	1,1	0,7-1,3	2,939	0,401	0,9
Laktat vena (mmol/L)	0,9	0,8-1,3	0,9	0,7-1,3	0,8	0,6-1,2	1,1	0,8-1,4	3,043	0,385	0,9
Laktat vena - arterija	0	0-0,10	0	0-0	0	-0,10-0,10	0,10	-0,10-0,10	0,573	0,902	0
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,6	4,3-5,2	4,7	4,4-5,3	4,3	4,1-4,8	4,8	4,4-5,1	1,515	0,679	4,6
pCO ₂ u veni (kPa)	5,6	5,1-6,3	5,7	5,5-6,1	5,9	5,7-6,1	5,9	5,1-6,0	1,049	0,790	5,6
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99-100	100	97-100	99	99-99	99	99-99	1,600	0,659	99
SatO ₂ u veni (%)	67	60-73	64	59-72	60	46-78	83	63-88	4,398	0,222	67
pO ₂ u arteriji (kPa)	19,0	16,8-22,4	21,3	12,0-25,3	16,8	15,7-18,0	18,9	18,3-20,7	2,498	0,476	19,0
pO ₂ u veni (kPa)	4,8	4,3-5,5	4,4	4,0-5,3	4,3	3,8-5,6	6,8	4,7-7,6	5,205	0,157	4,8

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Tablica 51. Prikaz biokemijskih parametara pri buđenju u ispitanika obzirom na grupu

Kod buđenja iz anestezije	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	2,0	1,2-2,6	1,0	0,7-1,4	0,9	0,8-1,1	2,3	1,6-2,9	12,143	0,007	1:2, 1:3, 2:4, 3:4
Laktat vena (mmol/L)	1,9	1,2-2,8	0,9	0,8-1,6	0,9	0,9-1,1	2,3	1,5-3,1	12,168	0,007	1:2, 1:3, 2:4, 3:4
Laktat vena - arterija	0	-0,1-0,1	0,1	-0,1-0,2	0	0-0,1	0	-0,1-0,1	1,634	0,652	
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,9	4,3-5,4	4,8	4,1-5,6	4,5	4,3-4,8	4,6	4,3-4,9	1,181	0,758	
pCO ₂ u veni (kPa)	6,2	5,4-6,8	6,0	5,2-6,7	6,0	5,6-6,4	6,0	5,7-6,4	0,370	0,946	
SatO ₂ u arteriji (%)	99	98-100	100	98-100	99	97-99	99	95-99	3,423	0,331	
SatO ₂ u veni (%)	68	60-76	69	60-72	61	52-68	68	62-72	1,587	0,662	
pO ₂ u arteriji (kPa)	18,2	14,8-23,9	24,0	16,8-24,9	16,5	11,8-17,2	17,0	10,3-20,4	4,937	0,176	
pO ₂ u veni (kPa)	5,4	4,5-5,9	4,9	4,1-5,7	4,3	3,7-5,6	5,0	4,4-5,5	2,728	0,435	

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

U trenutku ekstubacije ponovo su zabilježene najniže koncentracije laktata u arterijskoj krvi i krvi iz bulbusa jugularne vene u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih u vremenu od 4 do 14 dana nakon rupture (Tablica 52). Vrijednosti se značajno razlikuju od ostalih skupina osim skupine bolesnika rupturiranih unutar 3 dana od rupture gdje razlika nije dosegla statističku značajnost. No razlika venske i arterijske koncentracije laktata nije postojala i nije se razlikovala od ostalih skupina. Skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom operirana u vremenu od 3. do 14. dana, razlikovala se od ostalih skupina osim skupine bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih unutar 3 dana od rupture i po parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi koja je bila niža, što znači da je ova skupina spontano pojačano ventilirala pluća u odnosu na ostale skupine bolesnika, slično kao i skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih unutar 3 dana između koje nije bilo statistički značajne razlike. Parcijalni tlak kisika u venskoj krvi iz bulbusa vene jugularis bio je najniži u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih u vremenu od 4 do 14 dana od rupture, što se značajno razlikovalo od skupine bolesnika s nerupturiranom aneurizmom. Ova skupina bolesnika imala je i najniži parcijalni tlak kiska u arterijskoj krvi, no statističkim metodama razlika nije dosegla razinu značajnosti.

Nije uočena razlika u mjerenim biokemijskim parametrima iduće jutro nakon operacije između skupina bolesnika obzirom da li se radilo o rupturiranoj ili nerupturiranoj aneurizmi s time da je skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom podijeljena u podskupine obzirom na vrijeme proteko od rupture do operacijskog zahvata (Tablica 53).

Tablica 52 . Prikaz biokemijskih parametara ispitanika pri ekstubaciji obzirom na grupu

Kod ekstubacije	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,3	0,8-1,5	1,0	0,7-1,1	0,7	0,6-1,0	1,6	0,8-2,4	9,944	0,019	1:3, 2:4, 3:4
Laktat vena (mmol/L)	1,2	1,0-1,4	1,0	0,7-1,1	0,7	0,7-1,0	1,6	1,0-2,5	10,599	0,014	1:3, 2:4, 3:4
Laktat vena - arterija	0	-0,1-0	0	0-0	0	0-0,1	0,1	0-0,2	4,551	0,208	
pCO ₂ u arteriji (kPa)	5,3	4,9-5,6	5,2	4,6-5,4	4,6	4,4-4,8	5,2	4,5-5,7	9,685	0,021	1:3, 3:4
pCO ₂ u veni (kPa)	6,5	6,0-6,7	6,0	5,7-6,4	6,2	6,0-6,3	6,0	5,7-7,1	5,412	0,144	
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99-100	100	98-100	99	99-100	99	94-100	0,368	0,947	
SatO ₂ u veni (%)	69	65-74	67	59-83	60	55-65	71	62-76	5,436	0,143	
pO ₂ u arteriji (kPa)	19,8	16,9-25,9	21,5	15,0-24,9	16,6	15,4-21,7	20,0	9,9-28,7	1,570	0,666	
pO ₂ u veni (kPa)	5,3	4,8-6,0	4,8	4,5-6,7	4,2	3,9-4,7	5,2	4,4-5,7	7,877	0,049	1:3

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

Tablica 53. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika slijedeće jutro nakon operacijskog zahvata obzirom na grupu

30 minuta nakon klemanja aneurizme	Grupa								Statistika		
	Bez rupture (1) N (18)		<72h (2) N (8)		4-14 dana (3) N (8)		>14 dana (4) N (7)		H	P	Post hoc P<0,05
	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.	C	25.-75. P.			
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,7	0,6-1,0	0,7	0,6-1,0	0,5	0,5-0,6	0,6	0,4-0,7	6,393	0,094	0,7
Laktat vena (mmol/L)	0,6	0,5-0,9	0,8	0,6-1,0	0,6	0,5-0,6	0,5	0,4-0,8	4,656	0,199	0,6
Laktat vena - arterija	0	-0,1-0	0,1	0-0,1	0	0-0,2	0	-0,1-0,1	5,295	0,151	0
pCO ₂ u arteriji (kPa)	5,3	4,9-5,6	5,2	4,8-5,2	5,2	5,2-5,3	5,2	4,9-5,6	0,920	0,821	5,3
pCO ₂ u veni (kPa)	6,3	6,1-6,8	6,2	5,6-6,3	6,3	6,1-6,5	6,5	6,1-6,7	2,248	0,523	6,3
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99-99	100	98-100	99	98-100	99	96-100	0,785	0,853	99
SatO ₂ u veni (%)	70	65-76	68	59-76	64	60-68	73	58-83	3,476	0,324	70
pO ₂ u arteriji (kPa)	18,8	16,3-22,7	20,6	15,0-25,1	16,9	13,3-22,4	17,9	11,5-24,0	1,204	0,752	18,8
pO ₂ u veni (kPa)	5,2	4,8-5,7	5,1	4,2-5,9	4,5	4,4-5,3	5,6	4,4-6,5	3,722	0,293	5,2
endoteli-1 u arteriji (fmol/L)	0,08	0,06-0,13	0,07	0,05-0,13	0,08	0,05-0,13	0,09	0,04-0,25	0,272	0,965	0,08
endotelin-1 u veni (fmol/L)	0,07	0,04-0,14	0,17	0,06-0,28	0,05	0,04-0,07	0,08	0,06-0,14	6,340	0,096	0,07
endotelin-1 V-A (fmol/L)	-0,01	-0,04-0,03	0,10	0-0,13	-0,03	-0,08-0	-0,01	-0,04-0,03	5,683	0,128	

Kruskal Wallisov test, post hoc Mann Whitney

5.4. USPOREDBA SKUPINA BOLESNIKA PODIJELJENIH OBZIROM NA ISHOD

5.4.1. Karakteristike populacije bolesnika ovisno o ishodu

Sve bolesnike možemo podijeliti u skupine ovisno o ishodu. Povoljnim ishodom smatralo se ako bolesnik nije imao trajnih neuroloških posljedica nakon 6 mjeseci praćenja. Ako je zaostao neurološki deficit koji se može okarakterizirati kao blaži ili teži ili je bolesnik u periodu praćenja imao epileptičke napade smatra se lošim ishodom.

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi bolesnika s povoljnim ishodom i onih s neurološkim poremećajima (Tablica 54). U obje skupine medijan dobi je 53 godine.

Tablica 54. Prikaz dobi ispitanika s obzirom na ishod

	Loš ishod						Statistika	
	Ne (N=30)			Da (N=11)				
	C	Min.	Maks.	C	Min.	Maks.	Z	p
Dob (g)	53	26	71	53	40	63	-0,633	0,526

Mann Whitneyev test

Nije bilo razlike u spolu između onih s povoljnim i manje povoljnim ishodom (Tablica 55).

Tablica 55. Prikaz učestalosti spola u ispitanika s obzirom na ishod

			Spol		Ukupno
			Muškarci	Žene	
Loš ishod	Ne	N	6	24	30
		% u skupini	20,0%	80,0%	100,0%
		% ukupno	14,6%	58,5%	73,2%
	Da	N	5	6	11
		% u skupini	45,5%	54,5%	100,0%
		% ukupno	12,2%	14,6%	26,8%
Ukupno	N	11	30	41	
	% u skupini	26,8%	73,2%	100,0%	
	% ukupno	26,8%	73,2%	100,0%	

Fisherov test, P=0,128

Također nije bilo razlike u GCS skoru i Hunt Hess skoru između skupine bolesnika s povoljnim i manje povoljnim ishodom (Tablica 56).

Tablica 56. GCS i Hunt Hess ocjena u skupinama bolesnika ovisno o ishodu

	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
GCS	15	14	15	15	14	15	-0,076	0,939
Hunt Hess	1	1	1	1	1	2	-0,551	0,582

Mann Whitneyev test

Legenda: "GCS" - procjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale,

"Hunt Hess" - procjena stanja bolesnika upotrebom Hunt Hess ocjenske ljestvice

Postojanje arterijske hipertenzije u anamezi nije utjecalo na ishod bolesnika (Tablica 57).

Tablica 57 . Prikaz učestalosti hipertenzije u ispitanika s obzirom na ishod

		Hipertenzija			Ukupno
		Bez hipertenzije	Regulirana terapijom ili granična		
Loš ishod	Ne	N	14	16	30
		% u skupini	46,7%	53,3%	100,0%
		% ukupno	34,1%	39,0%	73,2%
	Da	N	7	4	11
		% u skupini	63,6%	36,4%	100,0%
		% ukupno	17,1%	9,8%	26,8%
Ukupno		N	21	20	41
		% u skupini	51,2%	48,8%	100,0%
		% ukupno	51,2%	48,8%	100,0%

Fisherov test, P=0,484

Ishod nije ovisio niti o broju zahvaćenih arterija aneurizmom (Tablica 58).

Tablica 58. Prikaz zahvaćenosti arterija u ispitanika s obzirom na ishod

			Zahvaćenost arterija aneurizmom		Ukupno
			Jedna arterija	Više od jedne arterije	
Loš ishod	Ne	N	23	7	30
		% u skupini	76,7%	23,3%	100,0%
		% ukupno	56,1%	17,1%	73,2%
	Da	N	8	3	11
		% u skupini	72,7%	27,3%	100,0%
		% ukupno	19,5%	7,3%	26,8%
Ukupno		N	31	10	41
		% u skupini	75,6%	24,4%	100,0%
		% ukupno	75,6%	24,4%	100,0%

Fisherov test, P=1

Nije bilo razlike u ishodu između skupine s rupturiranom aneurizmom i onih bez rupture, tj. podjednaka je učestalost neuroloških posljedica u obje skupine bolesnika (Tablica 59).

Tablica 59. Prikaz učestalosti SAH u ispitanika s obzirom na ishod

			SAH		Ukupno
			Da	Ne	
Loš ishod	Ne	N	18	12	30
		% u skupini	60,0%	40,0%	100,0%
		% ukupno	43,9%	29,3%	73,2%
	Da	N	5	6	11
		% u skupini	45,5%	54,5%	100,0%
		% ukupno	12,2%	14,6%	26,8%
Ukupno		N	23	18	41
		% u skupini	56,1%	43,9%	100,0%
		% ukupno	56,1%	43,9%	100,0%

Fisherov test, P=0,489

17 bolesnika primalo je preoperativno nimodipin (Tablica 60). Od njih 3 bolesnika imalo je neurološke posljedice. Od 24 bolesnika u kojih preoperativno nimodipin nije bio primjenjivan, neurološke posljedice javile su se u 8 bolesnika. Razlika nije statistički značajna upotrebom Fisherovog testa.

Tablica 60. Prikaz učestalosti preoperativne primjene nimodipina ispitanicima obzirom na ishod

			Nimodipin		Ukupno
			Da	Ne	
Loš ishod	Ne	N	14	16	30
		% u skupini	46,7%	53,3%	100,0%
		% ukupno	34,1%	39,0%	73,2%
	Da	N	3	8	11
		% u skupini	27,3%	72,7%	100,0%
		% ukupno	7,3%	19,5%	26,8%
Ukupno		N	17	24	41
		% u skupini	41,5%	58,5%	100,0%
		% ukupno	41,5%	58,5%	100,0%

Fisherov test, P=0,309

Pojava fokanih neuroloških ispada ili epilepsije podjednako se nalazila u skupini za koju je kliničkom procjenom pretpostavljen spazam ocjenom GCS i u onih u kojih stanje svijesti nije upućivalo na prisustvo spazma (Tablica 61).

Tablica 61. Prikaz učestalosti klinički manifestnog cerebralnog vazospazma procjenom GCS u ispitanika obzirom na ishod

			Spazam s obzirom na GCS		Ukupno
			Da	Ne	
Loš ishod	Ne	N	15	15	30
		% u skupini	50,0%	50,0%	100,0%
		% ukupno	36,6%	36,6%	73,2%
	Da	N	6	5	11
		% u skupini	54,5%	45,5%	100,0%
		% ukupno	14,6%	12,2%	26,8%
Ukupno		N	21	20	41
		% u skupini	51,2%	48,8%	100,0%
		% ukupno	51,2%	48,8%	100,0%

Fisherov test, P=1

Podjelom bolesnika u skupine prema Hunt Hess skali nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti neuroloških posljedica (Tablica 62). Od 32 bolesnika Hunt Hess skora jedan 7 je imalo neurološke posljedice, 2 od 7 bolesnika Hunt Hess skora dva te jedan od dva bolesnika Hunt Hess skora 3.

Tablica 62. Prikaz ocjene Hunt Hess skale u ispitanika s obzirom na ishod

		HUNTHESS skala			Ukupno	
		1	2	3		
Loš ishod	Ne	N	24	5	1	30
		% u skupini	80,0%	16,7%	3,3%	100,0%
		% ukupno	58,5%	12,2%	2,4%	73,2%
	Da	N	8	2	1	11
		% u skupini	72,7%	18,2%	9,1%	100,0%
		% ukupno	19,5%	4,9%	2,4%	26,8%
Ukupno	N	32	7	2	41	
	% u skupini	78,0%	17,1%	4,9%	100,0%	
	% ukupno	78,0%	17,1%	4,9%	100,0%	

Pearsonov $\chi^2=0,612$, $P=0,736$

Srednji arterijski tlak nije se razlikovao između skupine bolesnika s posljedicama i onih bez posljedica (Tablica 63).

Tablica 63: Srednji arterijski tlak u skupini bolesnika bez i s neurološkim posljedicama

Srednji arterijski tlak (mmHg)	Ishod						Statistika	
	Bez posljedica			S posljedicama			Z	P
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.		
Kod indukcije	83	72	90	82	71	85	-0,634	0,526
Prije klemanja	88	74	93	80	76	85	-0,560	0,575
5 minuta nakon klemanja	87	80	96	87	81	90	-0,412	0,680
30 minuta nakon klemanja	96	85	101	90	88	97	-0,560	0,575
Kod dolaska u intenzivnu jedinicu	110	96	128	123	102	128	-0,819	0,413
Kod buđenja	100	93	108	96	87	107	-0,248	0,804
Kod ekstubacije	90	82	100	87	82	98	-0,324	0,746
Iduće jutro	89	80	96	86	80	98	-0,103	0,918

Mann Whitneyev test

Vremenski period do buđenja iz opće anestezije nije se razlikovao između ove dvije skupine bolesnika.

Skupine bolesnika s povoljnim i s nepovoljnim neurološkim ishodom nisu se razlikovale po trajanju vremena do ekstubacije, po ukupnoj količini tiopentala niti po ukupnoj količini fentanila koju su primili za vrijeme operacijskog zahvata (Tablice 64,65).

Tablica 64. Prikaz vremena do spontanog buđenja i do ekstubacije ispitanika s obzirom na ishod

	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
vrijeme do buđenja (sati)	2	1	3	2	1	3	-,262	,793
vrijeme do ekstubacije (sati)	5	4	7	6	5	8	-0,824	0,410

Mann Whitneyev test

Tablica 65. Prikaz količine danih anestetika u ispitanika s obzirom na ishod

	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Tiopental (mg)	1850	1500	2425	1875	1500	2150	-0,248	0,804
Fentanil (mg)	0,875	0,700	1,050	0,700	0,600	1,100	-0,280	0,779

Mann Whitneyev test

5.4.2. Usporedba biokemijskih pokazatelja između skupina bolesnika podijeljenih obzirom na ishod

Mjereni biokemijski parametri koji uključuju laktat, saturaciju hemoglobina kisikom, $p\text{CO}_2$ i $p\text{O}_2$, u arterijskoj krvi i u krvi iz bulbusa jugularne vene nisu se statistički značajno razlikovali između skupine bolesnika s povoljnim ishodom i onih u kojih su zaostale neurološke posljedice, bilo da se krv uzimala pri indukciji u anesteziju, neposredno prije klemanja aneurizme, 5 minuta nakon klemanja aneurizme, 30 minuta nakon klemanja aneurizme, nakon premještaja iz operacijske sale u intenzivnu jedinicu, pri buđenju iz opće anestezije, pri ekstubaciji te iduće jutro nakon operacijskog zahvata (Tablice 66,67,68,69,70,71,72,73).

Statistički značajna razlika našla se u parcijalnom tlaku CO_2 u krvi iz jugularne vene u času neposredno prije klemanja aneurime koja je u skupini bolesnika s neurološkim posljedicama iznosila 6.4 u odnosu na 6.0 u skupini bez neuroloških ispada, zatim 5 minuta nakon klemanja aneurizme kad je u skupini s neurološkim posljedicama iznosio 6.5, dok je u skupini s povoljnim ishodom bio tada 6.0, te 30 minuta nakon klemanja kad je u skupini bolesnika s povoljnim ishodom iznosio 6.0 a u skupini bolesnika s neurološkim posljedicama bio je 6.4. U to vrijeme, dakle 30 minuta nakon klemanja arterije postoji i statistički značajno nešto viši parcijalni tlak CO_2 i u arterijskoj krvi u skupini bolesnika s nepovoljnim ishodom u odnosu na skupinu s povoljnim ishodom.

U vrijeme buđenja bolesnika iz opće anestezije nalazi se tek granična razlika u $p\text{CO}_2$ u venskoj krvi koja je nešto veća u skupini bolesnika s nepovoljnim ishodom.

Po premještaju bolesnika iz operacijske sale u intenzivnu jedinicu, parcijalni tlak $p\text{CO}_2$ u arterijskoj krvi, te u venskoj krvi iz bulbusa jugularne vene bio je viši u bolesnika s neurološkim posljedicama. Iako je medijan saturacije hemoglobina kisikom u obje skupine 99, statističke metode pokazale su da između skupine s povoljnim i nepovoljnim neurološkim ishodom postoji statistički značajna razlika budući da je raspon u skupini bolesnika s nepovoljnim ishodom bio od 97 do 99 a u onih s povoljnim ishodom bio je od 99 do 100. Graničnu značajnost nalazimo mjerenjem parcijalnog tlaka kisika

u bulbusu vene jugularis, s medijanom 4.4 kPa u skupini bolesnika s povoljnim ishodom, dok je u skupini bolesnika s neurološkim posljedicama medijan iznosio 5.4 kPa.

Biokemijski parametri pri ekstubaciji i iduće jutro nakon operacijskog zahvata nisu se razlikovali između skupine s povoljnim i onih s nepovoljnim neurološkim ishodom.

Određivanje endotelina-1 u arterijskoj krvi, te u krvi iz bulbusa vene jugularis prije operacije, te 30 minuta nakon klemanje aneurizme nije se pokazalo korisnim u predikciji neuroloških ispada. Razlika koncentracije endotelina između arterijske krvi i krvi iz bulbusa vene jugularis mjerena iduće jutro nakon operacijskog zahvata statistički se značajno razlikovala između skupine bolesnika s povoljnim i bolesnika s nepovoljnim neurološkim ishodom.

Tablica 66. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika pri indukciji u anesteziju obzirom na ishod

Kod indukcije u anesteziju	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da			Z	P
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.		
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,0	0,6	1,4	0,9	0,8	1,1	-0,030	0,976
Laktat u veni (mmol/L)	1,0	0,7	1,5	1,0	0,8	1,1	0	1
Laktat V-A (mmol/L)	0	0	0,1	0	-0,1	0,1	-0,501	0,616
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,7	4,3	4,9	4,9	4,3	5,2	-0,857	0,391
pCO ₂ u veni (kPa)	6,5	6,0	6,8	6,3	5,9	7,5	-0,207	0,836
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-1,097	0,273
SatO ₂ u veni (%)	64	50	73	60	49	70	-0,662	0,508
PO ₂ u arteriji (kPa)	21,0	16,9	23,7	23,5	20,5	26,1	-1,265	0,206
PO ₂ u veni (kPa)	4,4	3,7	4,9	4,4	3,6	5,2	-0,339	0,735
pO ₂ V-A (kPa)	16,0	11,8	20,6	18,7	16,7	21,8	-1,501	0,133
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,07	0,04	0,14	0,08	0,05	0,17	-0,223	0,824
Endotelin 1 u veni (fmol/mL)	0,08	0,04	0,11	0,09	0,04	0,19	-0,887	0,375
Endotelin 1 vena - arterija	-0,02	-0,07	0,04	-0,01	-0,09	0,15	-0,560	0,576

Mann Whitneyev test

Tablica 67. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika prije klemanja aneurizme obzirom na ishod

	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,6	1,4	0,9	0,7	1,2	-0,192	0,848
Laktat u veni (mmol/L)	0,9	0,7	1,1	0,9	0,8	1,1	-0,223	0,824
Laktat V-A	0	-0,1	0,1	0	-0,1	0	-0,165	0,869
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,4	4,1	4,8	4,7	4,4	5,2	-1,299	0,194
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,3	6,5	6,4	6,0	7,3	-1,960	0,050
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-0,017	0,986
SatO ₂ u veni (%)	60	46	72	59	45	65	-0,501	0,617
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,1	18,4	24,3	22,5	21,1	26,1	-0,456	0,648
PO ₂ u veni (kPa)	4,2	3,5	4,8	4,1	3,3	4,9	-0,059	0,953

Mann Whitneyev test

Tablica 68. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika 5 minuta nakon klemanja aneurizme obzirom na ishod

5 minuta nakon klemanja aneurizme	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,7	1,6	1,0	0,7	1,2	-0,281	0,779
Laktat u veni (mmol/L)	0,9	0,7	1,3	0,9	0,8	1,1	0	1,000
Laktat V-A	0	0	0,1	-0,1	-0,1	0,1	-1,557	0,120
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,5	4,0	5,1	4,7	4,3	5,3	-1,239	0,215
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,2	6,5	6,5	6,0	6,9	-2,196	0,028
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-0,886	0,376
SatO ₂ u veni (%)	65	49	72	54	48	65	-1,473	0,141
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,5	18,7	25,3	22,5	20,4	26,5	-0,795	0,427
PO ₂ u veni (kPa)	4,6	3,6	5,5	4,3	3,6	4,8	-0,693	0,489

Mann Whitneyev test

Tablica 69. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika 30 minuta nakon klemanja aneurizme obzirom na ishod

30 minuta nakon klemanja aneurizme	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,7	1,4	1,0	0,7	1,2	-0,030	0,976
Laktat u veni (mmol/L)	0,9	0,7	1,4	1,0	0,7	1,1	-0,015	0,988
Laktat V-A	0	0	0,1	0	0	0,1	-0,237	0,813
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,5	4,1	5,1	4,8	4,7	5,3	-2,057	0,040
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,3	6,4	6,4	6,0	6,9	-2,348	0,019
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-0,506	0,613
SatO ₂ u veni (%)	65	53	73	59	52	69	-0,942	0,346
PO ₂ u arteriji (kPa)	21,8	17,7	25,7	22,8	18,8	27,5	-0,765	0,444
PO ₂ u veni (kPa)	4,7	3,9	5,3	4,7	4,0	5,2	-0,044	0,965
pO ₂ vena - arterija (kPa)	17,5	13,3	20,0	18,3	13,9	22,4	-0,721	0,471
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,07	0,05	0,11	0,08	0,05	0,12	-0,193	0,847
Endotelin 1 u veni (fmol/mL)	0,08	0,06	0,14	0,11	0,06	0,18	-0,975	0,329
Endotelin 1 vena - arterija (fmol/L)	0,00	-0,03	0,05	0,03	-0,02	0,12	-1,032	0,302

Mann Whitneyev test

Tablica 70. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika po dolasku u intenzivnu jedinicu nakon operacijskog zahvata obzirom na ishod

Nakon operacije, kod dolaska u intenzivnu jedinicu	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,1	0,7	1,4	0,9	0,7	1,3	-0,162	0,871
Laktat u veni (mmol/L)	1,0	0,8	1,3	0,9	0,7	1,3	-0,194	0,846
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	0	0,10	0	0	0	-0,241	0,809
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,4	4,3	4,8	5,2	4,7	5,5	-2,340	0,019
pCO ₂ u veni (kPa)	5,6	5,2	5,9	6,2	5,7	6,7	-2,065	0,039
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99	100	99	97	99	-2,488	0,013
SatO ₂ u veni (%)	65	59	73	71	60	79	-0,773	0,440
PO ₂ u arteriji (kPa)	18,8	16,3	22,1	17,8	14,4	20,5	-0,933	0,351
PO ₂ u veni (kPa)	4,4	4,0	5,5	5,4	4,7	5,7	-1,918	0,055
pO ₂ vena - arterija (kPa)	13,9	10,8	17,4	12,8	8,5	14,8	-1,335	0,182

Mann Whitneyev test

Tablica 71. Prikaz biokemijskih parametara pri buđenju obzirom na ishod

Kod buđenja iz anestezije	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,4	0,9	2,2	1,2	0,9	2,4	- 0,372	0,710
Laktat u veni (mmol/L)	1,4	0,9	2,1	1,2	1,0	2,5	- 0,763	0,445
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	- 0,347	0,729
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,5	4,2	5,1	4,9	4,5	5,6	- 1,510	0,131
pCO ₂ u veni (kPa)	5,9	5,6	6,4	6,7	6,0	6,8	- 1,740	0,082
SatO ₂ u arteriji (%)	99	98	100	99	99	99	- 0,314	0,754
SatO ₂ u veni (%)	64	59	72	70	62	72	- 0,957	0,338
PO ₂ u arteriji (kPa)	16,9	13,4	24,2	18,2	17,5	22,0	- 0,567	0,571
PO ₂ u veni (kPa)	4,5	4,2	5,6	5,5	4,9	6,0	- 1,933	0,053
pO ₂ vena - arterija (kPa)	12,8	8,8	18,9	12,9	11,5	16,3	- 0,283	0,777

Mann Whitneyev test

Tablica 72. Prikaz biokemijskih parametara pri ekstubaciji s obzirom na ishod

Kod ekstubacije	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,1	0,7	1,4	1,0	0,8	1,5	-0,030	0,976
Laktat u veni (mmol/L)	1,1	0,7	1,4	1,0	0,8	1,4	-0,152	0,879
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	0	0,1	0	0	,2	-0,922	0,357
pCO ₂ u arteriji (kPa)	5,1	4,7	5,3	5,2	4,5	5,7	-0,782	0,434
pCO ₂ u veni (kPa)	6,2	5,9	6,4	6,5	5,7	6,9	-1,329	0,184
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99	100	99	99	100	-0,141	0,888
SatO ₂ u veni (%)	65	61	74	69	58	78	-0,044	0,965
PO ₂ u arteriji (kPa)	20,0	15,3	24,1	19,3	16,0	25,9	-0,294	0,769
PO ₂ u veni (kPa)	4,9	4,4	5,7	4,8	4,7	6,3	-0,472	0,637
pO ₂ vena - arterija (kPa)	14,3	11,0	19,0	12,6	10,0	18,4	-0,692	0,489

Mann Whitneyev test

Tablica 73. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika slijedeće jutro obzirom na ishod

Iduće jutro nakon operacijskog zahata	Loš ishod						Statistika	
	Ne			Da				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,6	0,5	0,9	0,7	0,5	0,7	-0,045	0,964
Laktat u veni (mmol/L)	0,6	0,5	0,8	0,6	0,5	0,9	0	1,000
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,1	0,1	0,0	-0,1	0,1	-0,307	0,759
pCO ₂ u arteriji (kPa)	5,2	4,9	5,3	5,3	4,4	5,9	-1,053	0,293
pCO ₂ u veni (kPa)	6,3	6,1	6,5	6,1	5,6	6,8	-0,178	0,859
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99	100	99	97	100	-0,362	0,718
SatO ₂ u veni (%)	69	64	74	70	62	77	-0,015	0,988
PO ₂ u arteriji (kPa)	19,0	15,1	23,7	16,9	12,3	24,0	-0,795	0,427
PO ₂ u veni (kPa)	5,1	4,5	5,6	5,2	4,3	5,7	-0,074	0,941
pO ₂ vena - arterija (kPa)	13,4	10,7	18,5	11,7	7,4	17,6	-0,736	0,462
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,08	0,05	0,14	0,07	0,05	0,13	-0,192	0,848
Endotelin 1 u veni (fmol/mL)	0,07	0,04	0,13	0,13	0,04	0,32	-1,309	0,190
Endotelin 1 vena - arterija (fmol/L)	-0,02	-0,05	0,03	0,03	-0,02	0,18	-2,122	0,034

Mann Whitneyev test

5.5. USPOREDBA SKUPINA BOLESNIKA PODIJELJENIH OVISNO O KLINIČKOJ PROCJENI PRISUSTVA CEREBRALNOG VAZOSPAZMA

5.5.1. Karakteristike populacije bolesnika podijeljenih u skupine ovisno o kliničkoj procjeni prisustva cerebralnog vazospazma

Kliničkom procjenom na temelju dinamike GCS prije i nakon operacijskog zahvata pretpostavljeno je prisustvo odnosno odsustvo spazma koji dovodi do cerebralne hipoperfuzije s poremećajem stanja svijesti. U 21 bolesnika pretpostavljen je klinički manifestan spazam cerebralnih arterija, dok u 20 bolesnika nije bilo poremećaja svijesti uzrokovanog spazmom.

Ove dvije skupine nisu se značajno razlikovale po dobi (Tablica 74).

Tablica 74. Prikaz dobi u ispitanika s obzirom na prisustvo spazma

	Spazam s obzirom na GSC						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	Min.	Maks.	P	Min.	Maks.	Z	P
Dob (g)	51	42	71	54	26	71	-0,300	0,764

Mann Whitneyev test

Kliničkom procjenom spazam cerebralnih arterija pretpostavljen je statistički značajno češće u bolesnika nego u bolesnika upotrebom Fisherovog testa. Spazam je pretpostavljen u 19 od 30 bolesnika te u 2 od 11 bolesnika muškog spola (Tablica 75).

Tablica 75. Raspodjela po spolu obzirom na prisustvo spazma

		Spol		Ukupno	
		Muškarci	Žene		
Klinički manifestan cerebralni vazospazam procjenom GCS	Da	N	2	19	21
		% u skupini	9,5%	90,5%	100,0%
		% ukupno	4,9%	46,3%	51,2%
	Ne	N	9	11	20
		% u skupini	45,0%	55,0%	100,0%
		% ukupno	22,0%	26,8%	48,8%
Ukupno	N	11	30	41	
	% u skupini	26,8%	73,2%	100,0%	
	% ukupno	26,8%	73,2%	100,0%	

Fisherov test: P=0,015

GCS prije operacije se statistički značajno razlikovao između ove dvije skupine. Ocjene prema Hunt Hess skali tek su na granici statistički značajne razlike između ove dvije grupe (Tablica 76).

Tablica 76. GCS i Hunt Hess ocjena obzirom na kliničku procjenu spazma prema dinamici GCS

	Klinička procjena spazma obzirom na GCS						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
GCS	15	14	15	15	15	15	-2,395	0,017
Hunt Hess	1	1	2	1	1	1	-1,845	0,065

Mann Whitneyev test

Legenda: "GCS" - procjena stanja svijesti upotrebom Glasgow Coma Scale,

"Hunt Hess" - procjena stanja bolesnika upotrebom Hunt Hess ocjenske ljestvice

Nije bilo razlike u učestalosti arterijske hipertenzije u anamenzi između ovih dviju skupina (Tablica 77).

Tablica 77. Prikaz učestalosti hipertenzije u ispitanika obzirom na spazam

		Hipertenzija			Ukupno
		Bez hipertenzije	Regulirana terapijom ili granična		
Klinička procjena pristunog spazma	Da	N	11	10	21
		% u skupini	52,4%	47,6%	100,0%
		% ukupno	26,8%	24,4%	51,2%
	Ne	N	10	10	20
		% u skupini	50,0%	50,0%	100,0%
		% ukupno	24,4%	24,4%	48,8%
Ukupno		N	21	20	41
		% u skupini	51,2%	48,8%	100,0%
		% ukupno	51,2%	48,8%	100,0%

Fisherov test: P=1

Nije bilo razlike u učestalosti kliničkih simptoma kao što su glavobolja, mučnina i povraćanje, te pojave epileptičkih napada do operacije između skupine bolesnika s klinički prepostavljenim cerebralnim spazmom i onih bez spazma (Tablice 78,79,80,81,82).

Tablica 78. Prikaz učestalosti simptoma u ispitanika obzirom na spazam

		Bez simptoma		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena pristunog spazma	Da	N	4	17	21
		% u skupini	19,0%	81,0%	100,0%
		% ukupno	9,8%	41,5%	51,2%
	Ne	N	5	15	20
		% u skupini	25,0%	75,0%	100,0%
		% ukupno	12,2%	36,6%	48,8%
Ukupno		N	9	32	41
		% u skupini	22,0%	78,0%	100,0%
		% ukupno	22,0%	78,0%	100,0%

Fisherov test: P=0,719

Tablica 79. Prikaz učestalosti glavobolje u ispitanika obzirom na spazam

		Glavobolja		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena pristunog spazma	Da	N	16	5	21
		% u skupini	76,2%	23,8%	100,0%
		% ukupno	39,0%	12,2%	51,2%
	Ne	N	12	8	20
		% u skupini	60,0%	40,0%	100,0%
		% ukupno	29,3%	19,5%	48,8%
Ukupno		N	28	13	41
		% u skupini	68,3%	31,7%	100,0%
		% ukupno	68,3%	31,7%	100,0%

Fisherov test: P=0,326

Tablica 80. Prikaz učestalosti mučnine u ispitanika obzirom na spazam

		Mučnina		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena prisutnog spazma	Da	N	10	11	21
		% u skupini	47,6%	52,4%	100,0%
		% ukupno	24,4%	26,8%	51,2%
	Ne	N	8	12	20
		% u skupini	40,0%	60,0%	100,0%
		% ukupno	19,5%	29,3%	48,8%
Ukupno		N	18	23	41
		% u skupini	43,9%	56,1%	100,0%
		% ukupno	43,9%	56,1%	100,0%

Fisherov test: $P=0,756$

Tablica 81. Prikaz učestalosti povraćanja u ispitanika obzirom na spazam

		Povraćanje		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena prisutnog spazma	Da	N	8	13	21
		% u skupini	38,1%	61,9%	100,0%
		% ukupno	19,5%	31,7%	51,2%
	Ne	N	7	13	20
		% u skupini	35,0%	65,0%	100,0%
		% ukupno	17,1%	31,7%	48,8%
Ukupno		N	15	26	41
		% u skupini	36,6%	63,4%	100,0%
		% ukupno	36,6%	63,4%	100,0%

Fisherov test: $P=1$

Tablica 82. Prikaz učestalosti epileptičkog napada u ispitanika obzirom na spazam

		Epileptički napad		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena prisutnog spazma	Da	N	5	16	21
		% u skupini	23,8%	76,2%	100,0%
		% ukupno	12,2%	39,0%	51,2%
	Ne	N	4	16	20
		% u skupini	20,0%	80,0%	100,0%
		% ukupno	9,8%	39,0%	48,8%
Ukupno		N	9	32	41
		% u skupini	22,0%	78,0%	100,0%
		% ukupno	22,0%	78,0%	100,0%

Fisherov test: $P=1$

Broj zahvaćenih arterija aneurizmom nije imao utjecaja na učestalost kliničkih manifestacija cerebralnog spazma (Tablica 83).

Tablica 83. Prikaz zahvaćenosti arterija aneurizmom u ispitanika obzirom na spazam

			Zahvaćenost arterija aneurizmom		Ukupno
			Jedna arterija	Više od jedne arterije	
Klinička procjena pristunog spazma	Da	N	16	5	21
		% u skupini	76,2%	23,8%	100,0%
		% ukupno	39,0%	12,2%	51,2%
	Ne	N	15	5	20
		% u skupini	75,0%	25,0%	100,0%
		% ukupno	36,6%	12,2%	48,8%
Ukupno		N	31	10	41
		% u skupini	75,6%	24,4%	100,0%
		% ukupno	75,6%	24,4%	100,0%

Fisherov test: $P=1$

14 od 23 bolesnika s rupturiranom aneurizmom, te 7 od 18 bolesnika s nerupturiranom aneurizmom pokazivalo je kliničke znakove koji upućuju na cerebralni spazam (Tablica 84). Iako je češće na temelju kliničke procjene pretpostavljen spazam cerebralnih arterija u poslijeoperacijskom periodu u bolesnika s rupturiranom aneurizmom nego u onih bez, razlika nije statistički značajna.

Tablica 84. Prikaz učestalosti spazma u skupini bolesnika ovisno o tome radi li se o rupturiranoj aneurizmi s pojavom SAH ili ne

			SAH		Ukupno
			Da	Ne	
Klinička procjena prisutnog spazma	Da	N	14	7	21
		% u skupini	66,7%	33,3%	100,0%
		% ukupno	34,1%	17,1%	51,2%
	Ne	N	9	11	20
		% u skupini	45,0%	55,0%	100,0%
		% ukupno	22,0%	26,8%	48,8%
Ukupno		N	23	18	41
		% u skupini	56,1%	43,9%	100,0%
		% ukupno	56,1%	43,9%	100,0%

Fisherov test: $P=0,215$, Pearsonov $\chi^2=1,953$; $P=0,162$

Nije bilo razlike u učestalosti preoperacijske primjene nimodipina između ovih dviju skupina, kao niti razlike u količini anestetika tiopentala i fentanila, te niti učestalosti promjene mišićnih relaksansa (Tablice 85,86,87).

Tablica 85. Prikaz učestalosti aplikacije nimodipina ispitanicima obzirom na prisutne kliničke znakove koji upućuju na cerebralni vazospazam

		Nimodipin		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena prisutnog spazma	Da	N	10	11	21
		% u skupini	47,6%	52,4%	100,0%
		% ukupno	24,4%	26,8%	51,2%
	Ne	N	7	13	20
		% u skupini	35,0%	65,0%	100,0%
		% ukupno	17,1%	31,7%	48,8%
Ukupno		N	17	24	41
		% u skupini	41,5%	58,5%	100,0%
		% ukupno	41,5%	58,5%	100,0%

Fisherov test: P=0,530

Tablica 86. Prikaz količine danih anestetika u ispitanika s obzirom na kliničku procjenu prisustva vazospazma

	Klinička procjena prisutnog spazma						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Tiopental (mg)	1875	1350	2500	1850	1600	2300	-0,285	0,776
Fentanil (mg)	0,900	0,700	1,100	0,850	0,625	0,975	-0,954	0,340

Mann Whitneyev test

Tablica 87. Prikaz učestalosti primjene mišićnih relaksansa ispitanicima obzirom na prisustvo znakova cerebralnog vazospazma

		Relaksans		Ukupno	
		Da	Ne		
Klinička procjena prisutnog spazma	Da	N	13	8	21
		% u skupini	61,9%	38,1%	100,0%
		% ukupno	31,7%	19,5%	51,2%
	Ne	N	12	8	20
		% u skupini	60,0%	40,0%	100,0%
		% ukupno	29,3%	19,5%	48,8%
Ukupno		N	25	16	41
		% u skupini	61,0%	39,0%	100,0%
		% ukupno	61,0%	39,0%	100,0%

Fisherov test: P=1

Vrijeme do buđenja iz opće anestezije i vrijeme do ekstubacije također je podjednakog trajanja u obje skupine podijeljene na temelju kliničke procjene stanja svijesti koje je upućivalo na prisustvo odnosno odsustvo cerebralnog vazospazma.

Tablica 88. Prikaz vremena do spontanog buđenja ispitanika s obzirom na spazam

	Klinička procjena prisutnog spazma						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Sati do spontanog. buđenja	2	1	3	2	1	3	-0,164	0,870
Sati do ekstubacije	6	5	8	5	4	7	-1,236	0,216

Mann Whitneyev test

Srednji arterijski tlak nije se razlikovao između skupine bolesnika s klinički pretpostavljenim spazmom i onih bez spazma u svim fazama za vrijeme i nakon operacijskog zahvata (Tablica 89).

Tablica 89. Srednji arterijski tlak u skupini bolesnika s kliničkom sumnjom na spazam i onih bez znakova spazma

Srednji arterijski tlak (mmHg)	Klinička sumnja na spazam						Statistika	
	DA (N=21)			NE (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Kod indukcije	82	73	88	83	70	88	-0,196	0,844
Prije klemanja	80	77	90	85	74	94	-0,209	0,834
5 minuta nakon klemanja	88	82	95	84	77	95	-0,835	0,403
30 minuta nakon klemanja	96	85	101	90	88	97	-0,560	0,575
Kod dolaska u intenzivnu jedinicu	123	101	133	107	93	123	-1,625	0,104
Kod buđenja	100	93	106	104	87	110	-0,686	0,493
Kod ekstubacije	88	86	95	89	80	102	-0,313	0,754
Iduće jutro	88	80	96	88	79	98	-0,105	0,917

Mann Whitneyev test

Pojava neuroloških ispada s jednakom se učestalošću opazila u skupini bolesnika u kojih je kliničkim metodama pretpostavljen spazam kao i u onih u

kojih nije bilo klinički manifestnog cerebralnog vazospazma (Tablica 90). Dakle, ishod je bio podjednak u obje skupine bolesnika.

Tablica 90. Prikaz ishoda ispitanika obzirom na prisutnost znakova vazospazma

		Loš ishod		Ukupno	
		Ne	Da		
Klinička procjena prisutnosti spazma	Ne	N	15	5	20
		% u Spazam s obzirom na GSC	75,0%	25,0%	100,0%
		% u Ukupno	36,6%	12,2%	48,8%
	Da	N	15	6	21
		% u Spazam s obzirom na GSC	71,4%	28,6%	100,0%
		% u Ukupno	36,6%	14,6%	51,2%
Ukupno	N	30	11	41	
	% u Spazam s obzirom na GSC	73,2%	26,8%	100,0%	
	% u Ukupno	73,2%	26,8%	100,0%	

Pearsonov $\chi^2=0,067$; $P=0,796$

Prosječni GOS nakon 6 mjeseci je u skupini bolesnika s klinički prisutnim spazmom u perioperacijskom razdoblju iznosio 4.67, a u skupini bez spazma 4.75, no zbog malog broja analiza statističke značajnosti razlika nije primjerena.

Prosječni Rankinov skor bio je u bolesnika s klinički pretpostavljenim spazmom 0.52, a u skupini bez kliničkih simptoma spazma 0.20, no analiza statističke značajnosti razlike nije provedena zbog malog broja bolesnika s nepovoljnim Rankinovim skorom (Tablica 91).

Tablica 91. Ishod bolesnika obzirom na kliničku procjenu prisustva spazma

	N	Aritm. sredina	Std. Dev	St. greška	95% IP		
					donji	maks	
GOS	DA	21	4,67	,577	,126	4,40	4,93
	NE	20	4,75	,444	,099	4,54	4,96
	Total	41	4,71	,512	,080	4,55	4,87
Rankin	DA	21	,52	,928	,203	,10	,95
	NE	20	,20	,410	,092	,01	,39
	Total	41	,37	,733	,115	,13	,60

5.5.2. Usporedba biokemijskih parametara u skupinama bolesnika podijeljenih ovisno o kliničkoj procjeni prisustva cerebralnog vazospazma

Nije bilo statistički značajne razlike u biokemijskim parametrima pri indukciji u anesteziju između skupine bolesnika za koju je kliničkim metodama pretpostavljen spazam i one u kojoj je stanje svijesti bilo nepromijenjeno (Tablica 92). Granična razlika nalazi se za parcijalni tlak ugljikovog dioksida u krvi bulbusa vene jugularis, koji je nešto niži u bolesnika s pretpostavljenim spazmom, dok se parcijalni tlak u arterijskoj krvi nije razlikovao između ove dvije skupine. Granična je značajnost i u arteriovenskoj razlici koncentracije laktata.

Tablica 92. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika pri indukciji u anesteziju s obzirom na spazam

Pri indukciji u anesteziju	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,6	1,3	0,9	0,7	1,4	-0,393	0,694
Laktat u veni (mmol/L)	1,0	0,8	1,2	1,0	0,7	1,4	-0,039	0,969
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0,1	0	0,1	0	-0,1	0	-1,736	0,083
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,7	4,3	4,9	4,8	4,7	5,3	-1,402	0,161
pCO ₂ u veni (kPa)	6,1	5,7	6,7	6,7	6,3	7,2	-1,922	0,055
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	99	99	100	-1,738	0,082
SatO ₂ u veni (%)	66	49	73	59	53	67	-0,718	0,473
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,4	20,5	25,7	19,7	17,1	23,5	-1,448	0,148
PO ₂ u veni (kPa)	4,5	3,6	5,2	4,4	3,8	4,8	-0,496	0,620
pO ₂ vena - arterija kPa)	18,5	15,5	21,0	15,1	11,9	19,4	-1,239	0,215
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,07	0,04	0,15	0,08	0,05	0,15	-0,816	0,414
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,09	0,04	0,11	0,07	0,04	0,11	-0,586	0,558
Endotelin 1 vena - arterija (fmol/L).	0	-0,07	0,05	-0,02	-0,10	0,02	-0,653	0,514

Mann – Whitneyev test

U trenutku prije klemanja aneurizme, 5 minuta i 30 minuta nakon klemanja aneurizme biokemijski parametri se nisu razlikovali između skupine s klinički pretpostavljenim spazmom i bez kliničkih znakova spazma (Tablice 93,94,95). Nešto viša saturacija hemoglobina kisikom u krvi iz bulbusa vene jugularis nalazi se u skupini bolesnika za kojih je klinički pretpostavljen cerebralni vazospazam, no granične je statističke značajnosti.

Tablica 93. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika prije klemanja aneurizme obzirom na kliničku procjenu prisustva cerebralnog vazospazma

Prije klemanja aneurizme	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,6	1,3	0,9	0,7	1,2	-0,275	0,783
Laktat u veni (mmol/L)	0,9	0,8	1,1	0,9	0,8	1,0	-0,764	0,445
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,1	0,1	0,0	-0,1	0,1	-0,613	0,540
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,4	4,1	4,9	4,5	4,3	4,9	-0,654	0,513
pCO ₂ u veni (kPa)	6,1	5,7	6,7	6,0	5,6	6,5	-0,039	0,969
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-0,323	0,747
SatO ₂ u veni (%)	61	46	72	55	46	64	-0,966	0,334
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,4	20,3	25,5	22,1	19,2	24,0	-0,274	0,784
PO ₂ u veni (kPa)	4,5	3,5	4,9	4,0	3,4	4,7	-1,020	0,308

Tablica 94. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika 5 min. nakon klemanja aneurizme obzirom na kliničku procjenu prisustva spazma

5 minuta nakon klemanja aneurizme	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,9	0,7	1,3	0,9	0,7	1,3	-0,288	0,773
Laktat u veni (mmol/L)	0,9	0,8	1,2	0,9	0,7	1,2	-0,026	0,979
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,1	0,1	0	0	0,1	-0,804	0,421
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,7	4,3	5,2	4,5	4,1	4,9	-0,615	0,539
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,6	6,5	6,4	5,5	6,6	-0,627	0,531
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-0,711	0,477
SatO ₂ u veni (%)	65	49	75	57	49	66	-1,371	0,170
PO ₂ u arteriji (kPa)	23,5	20,3	27,0	21,0	18,6	25,5	-1,096	0,273
PO ₂ u veni (kPa)	4,8	3,7	5,5	4,1	3,5	4,8	-1,607	0,108
pO ₂ vena - arterija (kPa)	18,2	15,2	20,8	16,5	15,0	21,4	-0,626	0,531

Tablica .95 Prikaz biokemijskih parametara ispitanika 30 minuta nakon klemanja aneurizme obzirom na kliničku procjenu prisustva spazma

30 minuta nakon klemanja aneurizme	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,0	0,6	1,2	0,9	0,7	1,2	-0,157	0,875
Laktat u veni (mmol/L)	1,0	0,7	1,2	0,9	0,8	1,2	-0,118	0,906
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	0	0,1	0	0	0	-1,610	0,107
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,7	4,1	5,1	4,6	4,1	5,0	-0,577	0,564
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,3	6,4	6,3	5,6	6,5	-0,982	0,326
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	100	99	100	-0,583	0,560
SatO ₂ u veni (%)	68	57	74	62	51	66	-1,840	0,066
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,8	20,9	27,6	21,7	17,0	25,2	-1,552	0,121
PO ₂ u veni (kPa)	4,9	4,5	5,3	4,4	3,8	5,0	-1,581	0,114
pO ₂ vena - arterija (kPa)	18,2	16,4	22,4	17,0	12,9	20,8	-1,083	0,279
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,06	0,05	0,11	0,07	0,05	0,11	-0,381	0,703
Endotelin 1 u veni (fmol/mL)	0,09	0,06	0,17	0,09	0,07	0,13	-0,236	0,814
Endotelin 1 vena-arterija (fmol/L)	0,01	-0,02	0,08	0,01	-0,04	0,07	-0,013	0,990

Mann – Whitneyev test

Po dolasku bolesnika iz operacijske sale u intenzivnu jedinicu biokemijski parametri se također ne razlikuju osim što je ponovo CO₂ u bulbusu vene jugularis nešto niži u skupini bolesnika za kojih je pretpostavljen cerebralni vazospazam, a statistička značajnost je granična (Tablica 96). Nalazi se statistički značajna razlika u razlici koncentracije laktata između vene i arterije između ove dvije skupine, koja je nešto veća u onih bez spazma, a negativna u onih s pretpostavljenim spazmom.

Tablica 96. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika u vrijeme nakon dolaska u intenzivnu jedinicu nakon operacije obzirom na kliničku procjenu prisustva spazma

	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,1	0,7	1,4	0,9	0,8	1,2	-0,127	0,899
Laktat u veni (mmol/L)	1,0	0,7	1,3	0,9	0,8	1,3	-0,480	0,631
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,10	0	0	0	0,10	-2,200	0,028
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,4	4,3	4,7	4,8	4,3	5,3	-1,297	0,195
pCO ₂ u veni (kPa)	5,5	5,1	5,9	6,0	5,5	6,3	-1,818	0,069
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99	100	99	99	99	-1,173	0,241
SatO ₂ u veni (%)	65	59	76	68	56	75	-0,253	0,800
PO ₂ u arteriji (kPa)	19,1	15,7	23,5	18,4	16,6	20,4	-0,759	0,448
PO ₂ u veni (kPa)	4,5	4,3	5,6	4,9	4,1	5,6	-0,042	0,966
pO ₂ vena - arterija (kPa)	13,9	10,1	19,2	13,6	11,4	15,8	-0,450	0,653

Mann – Whitneyev test

U trenutku buđenja opažen je nešto viši parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi te nešto viša saturacija hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi u bolesnika koji su kliničkom procjenom klasificirani u skupinu s pretpostavljenim cerebralnim spazmom (Tablica 97).

Tablica 97. Prikaz biokemijskih parametara pri buđenju obzirom na spazam

	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,1	0,8	2,1	1,4	1,1	2,4	- 0,929	0,353
Laktat u veni (mmol/L)	1,1	0,9	2,1	1,6	,9	2,5	- 0,899	0,369
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,1	0,1	0	-0,1	0,1	- 0,251	0,802
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,7	4,3	5,0	4,6	4,1	5,6	- 0,122	0,903
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,3	6,4	6,0	5,6	6,7	- 0,640	0,522
SatO ₂ u arteriji (%)	100	98	100	99	98	99	- 1,965	0,049
SatO ₂ u veni (%)	68	61	75	62	59	72	- 0,989	0,323
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,3	16,1	24,9	16,9	13,9	18,2	- 1,884	0,060
PO ₂ u veni (kPa)	4,9	4,4	6,0	4,8	4,1	5,5	- 0,883	0,377
pO ₂ vena - arterija (kPa)	17,9	10,7	19,6	11,8	9,2	13,2	- 1,611	0,107

Mann – Whitneyev test

U času ekstubacije skupine se razlikuju u parcijalnom tlaku CO₂ u arterijskoj i venskoj krvi iz bulbusa jugularne vene, dok je razlika u saturaciji hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi na razini granične značajnosti (Tablica 98). Parcijalni tlak CO₂ u arterijskoj i u venskoj krvi bio je niži u skupini bolesnika u kojih je kliničkom metodom pretpostavljen cerebralni vazopsazam.

Tablica 98. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika pri ekstubaciji obzirom na klinički suspektan cerebralni vazospazam

	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	1,0	0,7	1,4	1,2	0,8	1,7	- 1,099	0,272
Laktat u veni (mmol/L)	1,0	0,8	1,3	1,2	0,9	1,7	- 1,018	0,309
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	0	0,1	0	0	0,1	- 0,549	0,583
pCO ₂ u arteriji (kPa)	4,8	4,5	5,2	5,3	5,1	5,6	- 2,197	0,028
pCO ₂ u veni (kPa)	6,0	5,7	6,3	6,5	6,1	6,8	- 2,434	0,015
SatO ₂ u arteriji (%)	100	99	100	99	98	100	- 1,806	0,071
SatO ₂ u veni (%)	65	60	78	66	64	73	- 0,327	0,744
PO ₂ u arteriji (kPa)	21,9	17,9	25,9	17,3	15,3	23,0	- 1,565	0,117
PO ₂ u veni (kPa)	4,9	4,4	6,0	4,9	4,6	5,6	- 0,144	0,886
pO ₂ vena - arterija (kPa)	16,3	11,5	20,0	12,5	10,1	17,6	- 1,396	0,163

Mann – Whitneyev test

Slična situacija nalazi se mjerenjem biokemijskih parametara u ove dvije skupine bolesnika iduće jutro nakon ekstubacije (Tablica 99). Bolesnici sa klinički pretpostavljenim cerebralnim vazospazmom imali su ponovo niži parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi i u krvi iz bulbosa jugularne vene. Također su imali statistički značajno višu saturaciju hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi, viši parcijalni tlak kisika u arteriji (razlika je granična) i veću razliku u parcijalnom tlaku kisika između arterijske i venske krvi (razlika granična).

Drugi biokemijski parametri nisu se razlikovali, uključujući i endotelin-1 u arterijskoj, endotelin-1 u venskoj krvi, te razliku u koncentraciji endotelina-1 u krvi iz bulbosa jugularne vene i arterijske krvi.

Tablica 99. Prikaz biokemijskih parametara ispitanika slijedeće jutro obzirom na spazam

	Klinički suspektan spazam						Statistika	
	Da (N=21)			Ne (N=20)				
	C	25. P.	75. P.	C	25. P.	75. P.	Z	P
Laktat u arteriji (mmol/L)	0,6	0,5	0,9	0,6	0,5	0,8	- 0,922	0,357
Laktat u veni (mmol/L)	0,7	0,5	0,9	0,6	0,5	0,8	- 0,768	0,443
Laktat vena - arterija (mmol/L)	0	-0,1	0,1	0	-0,1	0,1	- 0,150	0,881
pCO ₂ u arteriji (kPa)	5,1	4,7	5,3	5,3	5,2	5,6	- 2,155	0,031
pCO ₂ u veni (kPa)	6,1	5,6	6,3	6,4	6,2	6,8	- 2,668	0,008
SatO ₂ u arteriji (%)	99	99	100	99	98	99	- 2,579	0,010
SatO ₂ u veni (%)	66	62	78	70	62	74	- 0,078	0,938
PO ₂ u arteriji (kPa)	22,1	16,1	25,1	17,8	12,6	19,9	- 1,878	0,060
PO ₂ u veni (kPa)	5,1	4,5	5,3	5,2	4,5	5,7	- 0,275	0,784
pO ₂ vena - arterija (kPa)	17,6	10,9	20,2	12,5	7,6	14,3	- 1,813	0,070
Endotelin 1 u arteriji (fmol/mL)	0,11	0,06	0,14	0,07	0,05	0,10	- 1,390	0,165
Endotelin 1 u veni (fmol/mL)	0,07	0,05	0,19	0,07	0,04	0,14	- 0,422	0,673
Laktat u arteriji (mmol/L)	0	-0,07	0,08	0	-0,03	0,03	- 0,444	0,657

Mann – Whitneyev test

5.6. POVEZANOSTI

Statističkom analizom uz upotrebu Spearman rho testa povezanosti pronađene su slijedeće povezanosti.

5.6.1. Povezanost GCS s drugim mjerenim parametrima

Nalazi se povezanost incijalnog GCS prije operacije i GCS u bolesnika nakon petog sata od dolaska u intenzivnu jedinicu nakon operacije, uz tek povremeno nešto nižu razinu korelacije (Tablica 100). Dakle, oni s nižim GCS na početku imali su i kasnije niže vrijednosti GCS, osim u neposrednom poslijeoperacijskom periodu gdje još postoji učinak anestetika primijenjenih za vrijeme operacije.

Tablica 100. Povezanost inicijalnog GCS s GCS u vrijeme nakon operacije po satima

GCS prije operacije i GCS nakon operacije po satima	Spearmanov rho	P
GCS 1. sat	,095	,554
GCS 2. sat	,052	,749
GCS 3. sat	,123	,442
GCS4	,282	,074
GCS5	,438**	,004
GCS6	,391*	,011
GCS7	,449**	,003
GCS8	,440**	,004
GCS9	,253	,111
GCS10	,430**	,005
GCS11	,369*	,018
GCS12	,530**	,000
GCS13	,502**	,001
GCS14	,495**	,001
GCS15	,418**	,007
GCS16	482**	,001
GCS17	,583**	,000
GCS18	,506**	,001
GCS19	,572**	,000
GCS20	,493**	001
GCS21	,382*	,014
GCS22	,521**	,000
GCS23	,321*	,041
GCS24	,497**	,001
GCS48	,572**	,000
GCS72	,691**	,000
GCS7D	,410**	,008

Ne nalazi se povezanost koncentracije laktata u arteriji ili veni sa stanjem svijesti bolesnika prije i nakon operacijskog zahvata.

Ne, nalazi se jasna povezanost venoarterijske razlike koncentracije laktata iz uzoraka uzetih 30 minuta nakon klemanja arterije s inicijalnim GCS i Hunt Hess skorom te i s vrijednostima GCS mjerenim nakon buđenja iz opće anestezije (Tablica 101).

Venoarterijska razlika koncentracije laktata bila je veća kod onih s nižim GCS i višim Hunt Hess skorom. Takva povezanost nalazi se i sa svim poslijeoperacijskim mjerenjima GCS. To upućuje na povećanu produkciju laktata u mozgu u vrijeme operacije nakon klemanja enurizme u onih s nižim GCS.

Venoarterijska razlika koncentracije laktata u drugim vremenima uzorkovanja nije pokazala povezanost osim venoarterijske razlike koncentracije laktata prije indukcije u anesteziju s GCS, GCS 21 sat nakon operacije i GCS 2 dana nakon operacije.

Tablica 101. Povezanost GCS i laktata

	Laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme		Laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme		Razlika koncentracije laktata vena - arterija 30 minuta nakon klemanja aneurizme	
	P	r _s	P	r _s	P	r _s
GSC	,465-	,117	,146	-,231	,001	-,516**
Hunt Hess	,908	,019	,516	,104	,009	,403**
GSC 1	,935	-,013	,606	-,083	,036	-,328*
GSC 2	,180	-,214	,106	-,256	,315	-,161
GSC 3	,373	-,143	,186	-,211	,061	-,296
GSC 4	,676-	,067	,368	-,144	,024	-,353*
GSC 5	,253-	,183	,106	-,256	,046	-,314*
GSC 6	,227	-,193	,088	-,270	,036	-,329*
GSC 7	,305	-,164	,128	-,242	,032	-,335*
GSC 8	,248	-,184	,084	-,273	,013	-,387*
GSC 9	,525	-,102	,260	-,180	,025	-,349*
GSC 10	,516	-,104	,257	-,181	,027	-,345*
GSC 11	,629	-,078	,318	-,160	,016	-,374*
GSC 12	,652	-,072	,335	-,154	,016	-,374*
GSC 13	,580	-,089	,287	-,170	,017	-,369*
GSC 14	,634	-,077	,338	-,154	,025	-,350*
GSC 15	,766	-,048	,420	-,129	,015	-,376*
GSC 16	,420	-,129	,197	-,206	,031	-,338*
GSC 17	,403	-,134	,211	-,200	,070	-,286
GSC 18	,332	-,155	,155	-,226	,052	-,305
GSC 19	,642	-,075	,519	-,104	,446	-,122
GSC 20	,573	-,091	,359	-,147	,116	-,249
GSC 21	,358	-,147	,203	-,203	,135	-,238
GSC 22	,294	-,168	,187	-,210	,293	-,168
GSC 23	,313	-,162	,168	-,220	,125	-,244
GSC 24	,446	-,122	,246	-,185	,081	-,275
GSC 48	,878	,025	,779	-,045	,032	-,335*
GSC 72	,877	,025	,792	-,043	,039	-,324*
GSC 7 dana	,468	,117	,478	,114	,831	-,034

CO₂ u arteriji i veni kod indukcije ne korelira sa stanjem svijesti prije indukcije i nakon operacije.

CO₂ u arteriji i veni kod ekstubacije i iduće jutro pozitivno je povezan s GCS i Hunt Hess skorom kod indukcije u anesteziju te i s GCS u poslijeoperacijskom periodu. Prema tome uz niži GCS nalazi se niži pCO₂ nakon što bolesnik počne ponovo spontano disati.

Tablica 112. Povezanost GCS kod indukcije, Hunt Hess skora, GCS po satima nakon operacije s CO2 kod indukcije, kod ekstubacije i iduće jutro u arteriji i jugularnoj veni

	pCO2 u arteriji kod indukcije		pCO2 u veni kod indukcije		pCO2 u arteriji kod ekstubacije		pCO2 u veni kod ekstubacije		pCO2 u arteriji iduće jutro		pCO2 u veni iduće jutro	
	P	r _s	P	r _s	P	r _s	P	r _s	P	r _s	P	r _s
GSC	,058	,298	,130	,240	,512	,105	,103	,258	,345	,151	,063	,293
HUNTHESS	,081	-,276	,057	-,299	,014	-,381*	,005	-,432**	,052	-,306	,018	-,367*
GSC 1. sat	,950	-,010	,892	-,022	,993	-,001	,903	,020	,923	-,016	,908	,019
GSC 2. sat	,337	-,154	,962	,008	,888	,023	,379	,141	,549	-,096	,948	,011
GSC 3. sat	,260	,180	,311	,162	,913	-,018	,868	,027	,639	-,076	,922	,016
GSC 4. sat	,151	,228	,110	,253	,014	,380*	,014	,381*	,540	,098	,385	,139
GSC 5. sat	,263	,179	,044	,316*	,025	,350*	,026	,348*	,206	,201	,067	,289
GSC 6. sat	,268	,177	,079	,277	,011	,392*	,039	,324*	,075	,281	,047	,311*
GSC 7. sat	,099	,261	,034	,331*	,027	,345*	,020	,363*	,080	,277	,035	,330*
GSC 8. sat	,063	,293	,030	,338*	,027	,346*	,014	,381*	,023	,355*	,009	,402**
GSC 9. sat	,123	,245	,023	,354*	,008	,407**	,007	,413**	,002	,463**	,004	,436**
GSC 10. sat	,116	,249	,024	,353*	,008	,407**	,010	,399**	,003	,448**	,010	,396*
GSC 11. sat	,098	,262	,017	,371*	,004	,436**	,006	,425**	,002	,461**	,005	,434**
GSC 12. sat	,222	,195	,038	,326*	,005	,431**	,006	,423**	,003	,447**	,006	,420**
GSC 13. sat	,177	,215	,027	,345*	,007	,417**	,006	,421**	,002	,476**	,005	,435**
GSC 14. sat	,197	,205	,042	,319*	,016	,373*	,015	,376*	,005	,434**	,007	,415**
GSC 15. sat	,266	,178	,033	,334*	,011	,395*	,007	,415**	,005	,434**	,004	,445**
GSC 16. sat	,135	,237	,040	,323*	,009	,403**	,001	,488**	,001	,491**	,001	,517**
GSC 17. sat	,169	,219	,088	,270	,036	,328*	,004	,436**	,002	,466**	,002	,463**
GSC 18. sat	,297	,167	,148	,230	,124	,244	,004	,436**	,005	,427**	,000	,530**
GSC 19. sat	,537	,099	,398	,136	,055	,301	,009	,403**	,001	,485**	,001	,489**
GSC 20. sat	,263	,179	,201	,204	,025	,350*	,007	,416**	,002	,461**	,001	,489**
GSC 21. sat	,137	,237	,145	,232	,074	,282	,016	,375*	,008	,407**	,003	,451**
GSC 22. sat	,207	,201	,071	,285	,030	,340*	,004	,437**	,005	,431**	,002	,474**
GSC 23. sat	,201	,204	,071	,285	,032	,336*	,005	,429**	,009	,403**	,002	,472**
GSC 24. sat	,134	,238	,061	,295	,021	,360*	,003	,452**	,006	,425**	,002	,465**
GSC 48. sat	,171	,218	,064	,292	,072	,284	,017	,371*	,011	,394*	,001	,483**
GSC 72. sat	,197	,206	,057	,299	,044	,316*	,006	,422**	,003	,449**	,000	,524**
GSC 7 dana	,735	,054	,229	,192	,021	,361*	,020	,363*	,000	,527**	,001	,487**

Postoji negativna povezanost GCS kod indukcije i u poslijeoperacijskom periodu, te pozitivna povezanost s Hunt Hess skorom i srednjeg arterijskog tlaka u bolesnika iduće jutro. Dakle, oni s nižim GCS i višim Hunt Hess skorom imaju viši srednji arterijski tlak iduće jutro nakon operacijskog zahvata.

Tablica 103. Povezanost GCS po satima nakon operacije i srednjeg arterijskog tlaka iduće jutro nakon operacije

Srednji arterijski tlak	iduće jutro	
	P	r _s
GSC	,023	-,355 ⁺
Hunt Hess	,008	,409 ^{**}
GSC 1. sat	,854	,030
GSC 2. sat	,504	-,107
GSC 3. sat	,473	-,115
GSC 4. sat	,040	-,322 ⁺
GSC 5. sat	,029	-,342 ⁺
GSC 6. sat	,046	-,314 ⁺
GSC 7. sat	,072	-,284
GSC 8. sat	,034	-,332 ⁺
GSC 9. sat	,005	-,427 ^{**}
GSC 10. sat	,009	-,403 ^{**}
GSC 11. sat	,008	-,409 ^{**}
GSC 12. sat	,004	-,437 ^{**}
GSC 13. sat	,004	-,444 ^{**}
GSC 14. sat	,003	-,457 ^{**}
GSC 15. sat	,003	-,448 ^{**}
GSC 16. sat	,006	-,424 ^{**}
GSC 17. sat	,009	-,406 ^{**}
GSC 18. sat	,045	-,314 ⁺
GSC 19. sat	,021	-,360 ⁺
GSC 20. sat	,038	-,325 ⁺
GSC 21. sat	,099	-,262
GSC 22. sat	,114	-,251
GSC 23. sat	,095	-,264
GSC 24. sat	,059	-,297
GSC 48. sat	,040	-,323 ⁺
GSC 72. sat	,047	-,312 ⁺
GSC 7 dana	,177	-,215

Postoji negativna povezanost inicijalnog GCS u bolesnika i sati proteklih od rupture do operacijskog zahvata ($r_s = -0,546$; $P = 0,023$). Ispitanici kojima je proteklo više sati od rupture do operacije imali su niži GCS. Promatrana je populacija bolesnika operiranih unutar 3 dana od rupture.

Postoji povezanost GCS prije indukcije u anesteziju sa satima od dolaska bolesnika u intenzivnu jedinicu nakon operacijskog zahvata do buđenja bolesnika (koeficijent korelacije $-0,628$, $p = 0,001$).

Ustanovljena je negativna povezanost inicijalne vrijednosti GCS i sati do ekstubacije ($r_s = -0,432$; $P = 0,005$). Bolesnici s nižim GCS zahtijevali su dulju intubaciju.

Isto je vrijedilo i za Hunthess skalu, ali s obrnutim predznakom ($r_s = 0,427$; $P = 0,006$). Ispitanicima koji su imali veći indeks po Hunthess skali bili su dulje intubirani.

5.6.2. Povezanost endotelina-1 s drugim mjerenim parametrima

Postoji međusobna povezanost koncentracije endotelina u arterijskoj krvi u vrijeme prije indukcije u anesteziju, 30 minuta nakon klemanja arterije i iduće jutro, s napomenom da je povezanost inicijalnih koncentracija i koncentracija idući dan na razini granične statističke značajnosti (tablica 104).

Tablica 104. Međusobna povezanost koncentracije endotelina u arterijskoj krvi u različitim vremenima uzorkovanja

ednotelin -1 u arterijskoj krvi (fmol/L)		kod indukcije	30 min. nakon klemanja aneurizme	iduće jutro
kod indukcije	r_s		,400**	,307
	P		,010	,051
30 minuta nakon klemanja aneurizme	r_s	,400**		,363*
	P	,010		,020
iduće jutro	r_s	,307	,363*	
	P	,051	,020	

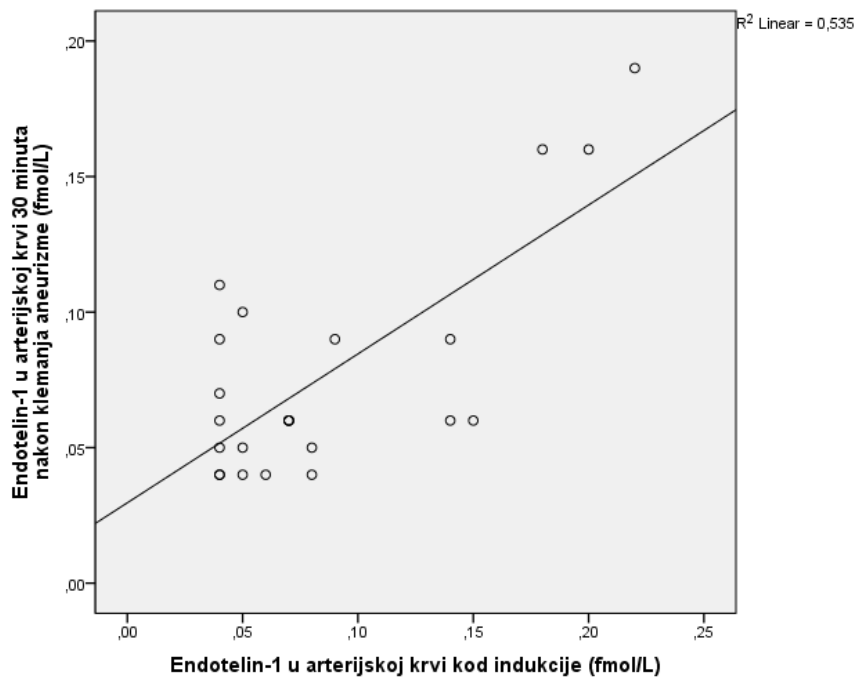
U pravilu se ne nalazi povezanost koncentracije endotelina-1 u arterijskoj i venskoj krvi osim inicijalne koncentracije endotelina-1 u arteriji s venskom koncentracijom iduće jutro.

Inicijalna koncentracija endotelina-1 u venskoj krvi visoko je povezana s koncentracijom endotelina u venskoj krvi iduće jutro ($p=0.004$, koeficijent korelacije 0.440), no ne i s koncentracijom u venskoj krvi uzetoj iz bulbusa jugularne vene 30 minuta nakon klemanja aneurizme.

Postoji povezanost arteriovenske rezlike koncentracije endotelina-1 iz uzoraka krvi uzetih prije indukcije u anesteziju i 30 minuta nakon klemanja aneurizme ($p=0.039$, koeficijent korelacije 0.323), ali ne i s uzorcima uzetim iduće jutro nakon operacije.

Promatra li se samo populacija bolesnika s rupturiranom aneurizmom i razvojem SAH, ponovo se nalazi visokoznačajna povezanost inicijalne koncentracije endotelina-1 u arteriji prije operacije pri indukciji u anesteziju i koncentracije 30 minuta nakon klemanja ($p=0.000$, koeficijent korelacije 0.731), dok se ne nalazi statistički značajna povezanost i s koncentracijama iduće jutro (Slika 1).

Nalazi se povezanost između koncentracije endotelina u arterijskoj i venskoj krvi u raznim vremenima uzorkovanja. Postoji povezanost koncentracije endotelina u venskoj krvi uzete prije indukcije i iduće jutro ($p=0.005$, koeficijent korelacije 0.569). Nalazi se i povezanost arteriovenskih razlika koncentracije endotelina-1 u venskoj krvi bulbusa jugularne vene i arterijske krvi iz uzoraka uzetih prije indukcije, 30 minuta nakon klemanja i iduće jutro.



Slika 1. Korelacija inicijalne koncentracije endotelina-1 i 30 minuta nakon klemanja aneurizme u arterijskoj krvi

Ne nalazi se povezanost GCS, Hunt Hess i serije GCS u postoperativnom periodu bilježene svaki sat s koncentracijama endotelina-1 u arterijskoj krvi, venskoj krvi, te niti venoarterijske razlike koncentracije endotelina-1 u svim vremenima uzorkovanja.

U ukupnoj populaciji bolesnika operiranih radi cerebralne aneurizme nalazi se pozitivna povezanost koncentracije endotelina-1 i laktata u arterijskoj krvi u trenutku prije indukcije u anesteziju (Slika 2), te i s koncentracijom laktata u arterijskoj krvi 5 minuta i 30 minuta nakon klemanja. U tablici su prikazani parovi koncentracije endotelina-1 i koncentracije laktata između kojih postoji statistički značajna povezanost (Tablica 105).

Povezanost endotelina-1 i koncentracije laktata u raznim uzorcima nalazi se i analizom samo populacije 23 bolesnika u kojih je operacijski zahvat učinjen nakon ruptur aneurizme (Tablica 106).

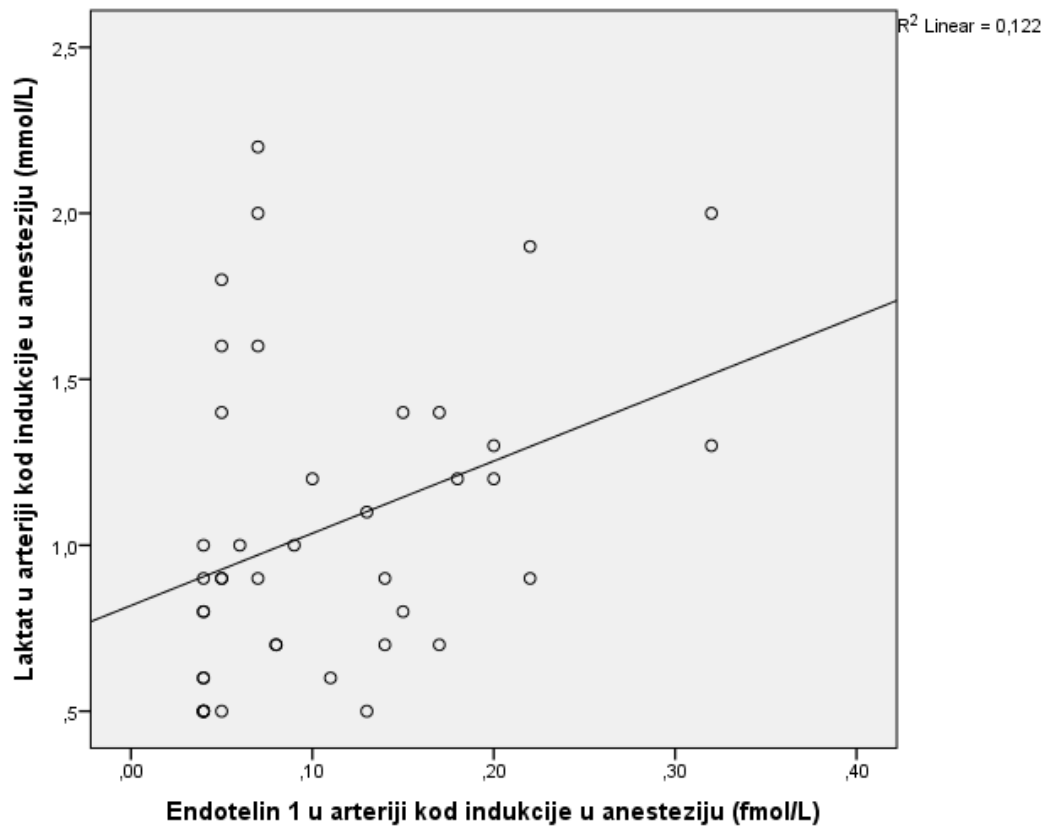
Tablica 105. Povezanost koncentracije endotelina-1 i koncentracije laktata

	r_s	P
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u arteriji kod indukcije	,429	,005
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i venoarterijska razlika laktata kod indukcije	,350	,021
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	,484	,001
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u jugularnoj veni 5 min.nakon klemanja aneur.	,479	,002
Endotelin-1 kod indukcije V-A i laktat u jugularnoj veni 5 minuta nakon klemanja	-,310	,049
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme i laktat u jugularnoj veni 5 minuta nakon klemanja	,367	,018
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	,365	,019
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	,476	,002
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	,465	,002
Endotelin-1 30 min. nakon klemanja aneurizme V-A i laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	,342	,029
Endotelin-1 30 min. nakon klemanja aneurizme V-A i laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	,361	,021
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat30NKA	,344	,028
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	,320	,041
Endotelin-1 E1JV-A i laktat 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A	-,449	,003
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u arteriji kod dolaska u intenzivnu	,345	,032
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat u veni kod dolaska u intenzivnu	,318	,049
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat u arteriji kod dolaska u intenzivnu	,536	,000
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat u veni kod doalska u intenzivnu	,519	,001
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat kod dolaska u intenzivnu V-A	-,372	,020

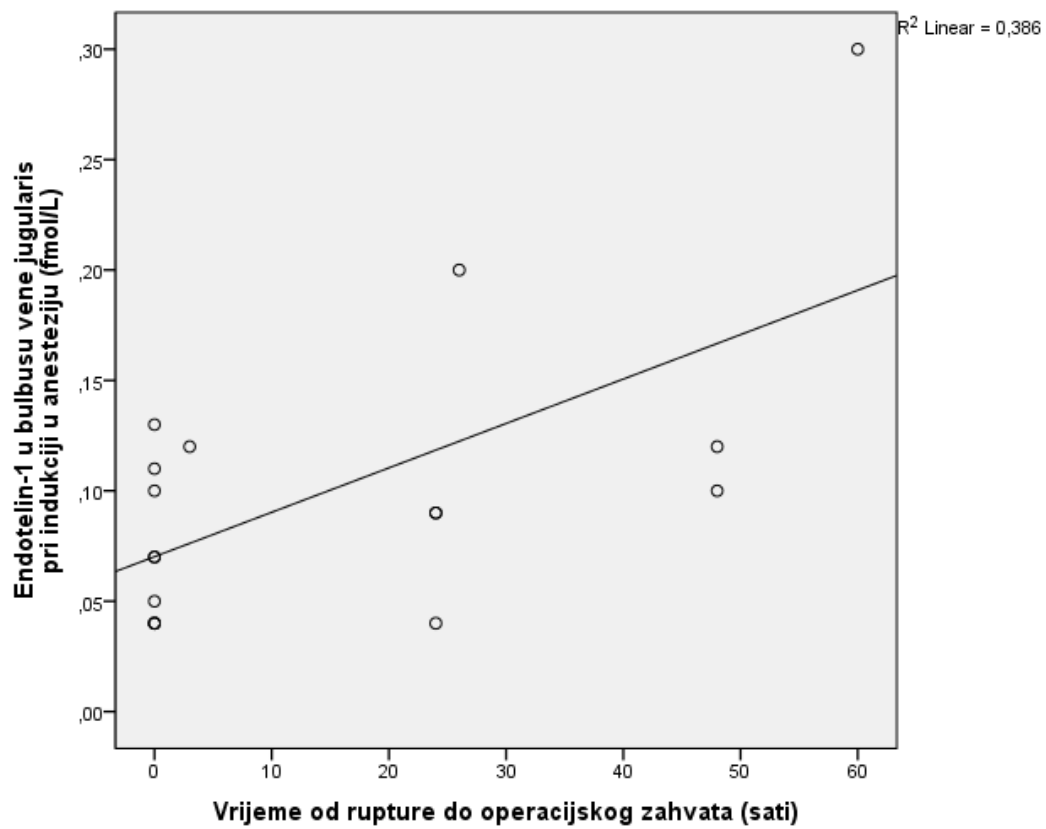
Legenda: "V-A" - razlika između koncentracije u krvi iz jugularne vene i arterijske krvi.

Tablica 106. Povezanost endotelina-1 i laktata samo u populaciji bolesnika s rupturiranom aneurizmom i razvojem SAH

	r_s	P
Endotelin-1 u arteriji kod indukcije i laktat kod indukcije V-A	-,593	,003
Endotelin-1 u veni kod indukcije i laktat kod indukcije V-A	-,484	,019
Endotelin-1 u veni kod indukcije i laktat 5 minuta nakon klemanja aneurizme V-A	-,504	,014
Endotelin-1 iduće jutro V-A i laktat 5 minuta nakon klemanja aneurizme V-A	-,445	,033
Endotelin-1 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i laktat u arteriji iduće jutro	,596	,003
Endotelin-1 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i laktat u veni iduće jutro	,669	,000
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i laktat u arteriji iduće jutro	,478	,021
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i laktat u veni iduće jutro	,471	,023
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat u arteriji kod dolaska u intenzivnu jединicu	,526	,014
Endotelin -1 u arteriji iduće jutro i laktat u veni kod dolaska u intenzivnu jединicu	,468	,031
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i laktat kod dolaska u intenzivnu jединicu V-A	-,472	,031



Slika 2. Povezanost koncentracije endotelina-1 i laktata u arterijskoj krvi u vrijeme indukcije u anesteziju



Slika 3 Povezanost koncentracije endotelina-1 iz krvi jugularne vene u vrijeme indukcije u anesteziju i sati proteklih od rupture do operacijskog zahvata u bolesnika u kojih je operacijski zahvat učinjen unutar 3 dana od rupture

U tablicama su prikazane i povezanosti endotelina-1- i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u promatranoj populaciji svih bolesnika uključenih u studiju i samo u populaciji bolesnika operiranih radi rupturirane aneurizme (Tablice 107,108).

Tablica 107. Povezanost koncentracije endotelina-1 i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u krvi

	r_s	P
Endotelin-1 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	,333	,034
Endotelin-1 u veni iduće jutro i CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	,312	,047
Endotelin-1 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u arteriji kod dolaska u intenzivnu jedinicu	-,362	,024
Endotelin-1 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni nakon dolaska u intenzivnu jedinicu	,320	,047
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u arteriji nakon dolaska u intenzivnu jedinicu	,445	,004
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u veni nakon dolaska u intenzivnu jedinicu	,399	,012
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i CO2 u veni nakon dolaska u intenzivnu jedinicu	-323	,045

Tablica 108. Povezanost endotelina-1 i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u krvi samo u populaciji bolesnika s rupturiranom aneurizmom

	r_s	P
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu	,620	,002
Endotelin-1 iduće jutro V-A i CO2 u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu	,540	,041
Endotelin-1 kod indukcije u arteriji i CO2 u arteriji kod dolaska u intenzivnu jedinicu	,483	,027
Endotelin-1 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji kod dolaska u intenzivnu	,631	,002
Endotelin-1 kod indukcije V-A i CO2 u arteriji kod dolaska u intenzivnu	,495	,023
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u arteriji kod dolaska u intenzivnu	,590	,005,
Endotelin-1 kod indukcije V-A i CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	429	,041

Povezanosti endotelina-1 i parcijalnog tlaka kisika odnosno saturacije hemoglobina kisikom prikazane su zasebno za ukupnu populaciju i samo za populaciju bolesnika s rupturiranom aneurizmom u tablicama (Tablice 109,110).

Tablica 109. Povezanost endotelina-1 i saturacije hemoglobina kisikom

	r_s	P
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i SatO2 u arteriji kod indukcije	-,356	,022
Endotelin-1 u veni kod indukcije u anesteziju i SatO2 u veni kod indukcije u anesteziju	-,344	,028
Endotelin-1 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i SatO2 u arteriji kod buđenja	-,339	,040
Endotelin-1 u veni kod indukcije u anesteziju i SatO2 u veni iduće jutro	-,345	,027
Endotelin-1 u veni kod indukcije u anesteziju i SatO2 u arteriji iduće jutro	-,351	,024

Tablica 110. Povezanost endotelina-1 s pO₂ i SatO₂ u bolesnika sa SAH

	r _s	P
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme i SatO ₂ u arteriji kod indukcije u anesteziju	-453	,030
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme i SatO ₂ u veni kod indukcije u anesteziju	-435	,038
Endotelin-1 u veni iduće jutro i SatO ₂ u veni kod indukcije u anesteziju	-,527	,010
Endotelin-1 u veni iduće jutro i SatO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-429	,041
Endotelin-1 u veni iduće jutro i SatO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,477	021
Endotelin-1 u veni iduće jutro i PO ₂ u veni kod indukcije u anesteziju	-,436	.038
Endotelin-1 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i SatO₂ u arteriji kod buđenja	-,605	,004
Endotelin-1 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i SatO₂ u arteriji kod buđenja	-,645	,002
Endotelin-1 u arteriji iduće jutro i SatO ₂ u arteriji kod dolaska u intenzivnu jedinicu	-,477	,029
Endotelin-1 u veni kod indukcije u anesteziju i SatO₂ u arteriji kod dolaska u intenzivnu jedinicu	-732	,000
Endotelin-1 u veni iduće jutro i SatO ₂ u arteriji kod dolaska u intenzivnu jedinicu	-,493	,023
Endotelin-1 iduće jutro V-A i SatO ₂ u arteriji kod dolaska u intenzivnu jedinicu	-,567	,007
Endotelin-1 u veni iduće jutro i SatO ₂ u veni iduće jutro	-,432	,039
Endotelin-1 u veni iduće jutro i SatO ₂ u arteriji iduće jutro	-453	,030

Nalazi se i pozitivna povezanost koncentracije endotelina-1 u jugularnoj veni pri indukciji i sati do spontanog buđenja ($r_s=0,530$; $P<0,001$). Ispitanici koji su imali veću koncentraciju endotelina-1 u bulbusu vene jugularis trebali su više vremena do spontanog buđenja.

Nađena je i pozitivna povezanost sati od rupture i endotelina-1 u jugularnoj veni pri indukciji bolesnika u anesteziju ($r_s=0,516$; $P=0,034$) (Slika 3). Što je više sati od rupture prošlo, to je koncentracija endotelina 1 u bulbusu vene jugularis bila veća. Promatrana je populacija bolesnika u kojih je operacijski zahvat učinjen unutar 3 dana od rupture. Ako se promatra cjelokupna populacija bolesnika operiranih radi rupturirane aneurizme, tada se ova povezanost ne opaža.

Nije nađena povezanost koncentracije endotelina-1 u arteriji, veni i kao ni venoarterijske razlike koncentracijama u svim vremenima uzorkovanja s inicijalnim GCS, Hunt Hess skorom, srednjim arterijskim tlakom, te GCS u svim vremenima.

5.6.3. Povezanost koncentracije laktata s drugim mjerenim parametrima

Povezanost koncentracije laktata i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u ukupnoj populaciji i samo u populaciji bolesnika s rupturiranom aneurizmom prikazana je u tablicama (Tablice 111,112).

Tablica 111. Povezanost koncentracija laktata i parcijalnog tlaka ugljikova dioksida u ukupnoj populaciji ispitanika

	r_s	P
laktat u arteriji kod dolaska u intenzivnu i CO2 u arteriji kod buđenja	-.379	.025
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni kod buđenja	-.361	.028
laktat u arteriji kod dolaska u intenzivnu CO2 u veni kod buđenja	-.402	.017
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni prije klemanja	-.336	.042
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.321	.041
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.359	.021
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.351	.024
laktat u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.355	.027
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.352	.024
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.337	.031
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-.347	.026
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-.316	.044
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-.338	.031
laktat u veni prije klemanja aneurizme CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-.314	.046
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-.321	.041
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-.353	.023
laktat u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu CO2 u arteriji kod buđenja	-.381	.021
laktat u veni prije klemanja aneurizme CO2 u veni kod buđenja	-.371	.024
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni kod buđenja	-.363	.027
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme CO2 u veni kod buđenja	-.420	.012

Tablica 112. povezanosti laktata i pCO₂ samo u populaciji bolesnika s rupturiranom aneurizmom i razvojem SAH

	r _s	P
laktat u arteriji kod indukcije u anesteziju i CO ₂ u veni prije klemanja aneurizme	-,443	,034
laktat u arteriji kod indukcije u anesteziju i CO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,510	,013
laktat u arteriji kod indukcije u anesteziju i CO₂ u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,556	,006
laktat u veni kod indukcije u anesteziju i CO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,417	,048
laktat u veni kod indukcije u anesteziju i CO ₂ u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,492	,017
laktat u veni kod indukcije u anesteziju i CO ₂ u veni kod indukcije u anesteziju	430	041
laktat u arteriji prije klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji prije klemanja aneurizme	-,449	,032
laktat u arteriji prije klemanja aneurizme i CO ₂ u veni prije klemanja aneurizme	-,560	,005
laktat u arteriji prije klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,464	026
laktat u arteriji prije klemanja aneurizme i CO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,445	033
laktat u arteriji prije klemanja aneurizme i CO ₂ u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,551	0,12
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji prije klemanja aneurizme	-,417	,048
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO ₂ u veni prije klemanja aneurizme	-,477	,021
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,452	,030
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,500	015
laktat u veni prije klemanja aneurizme i CO₂ u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,584	,003
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji prije klemanja aneurizme	-,526	010
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO ₂ u veni prije klemanja aneurizme	-,534	009
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,508	013
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO ₂ u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,435	038
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO ₂ u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,444	,034

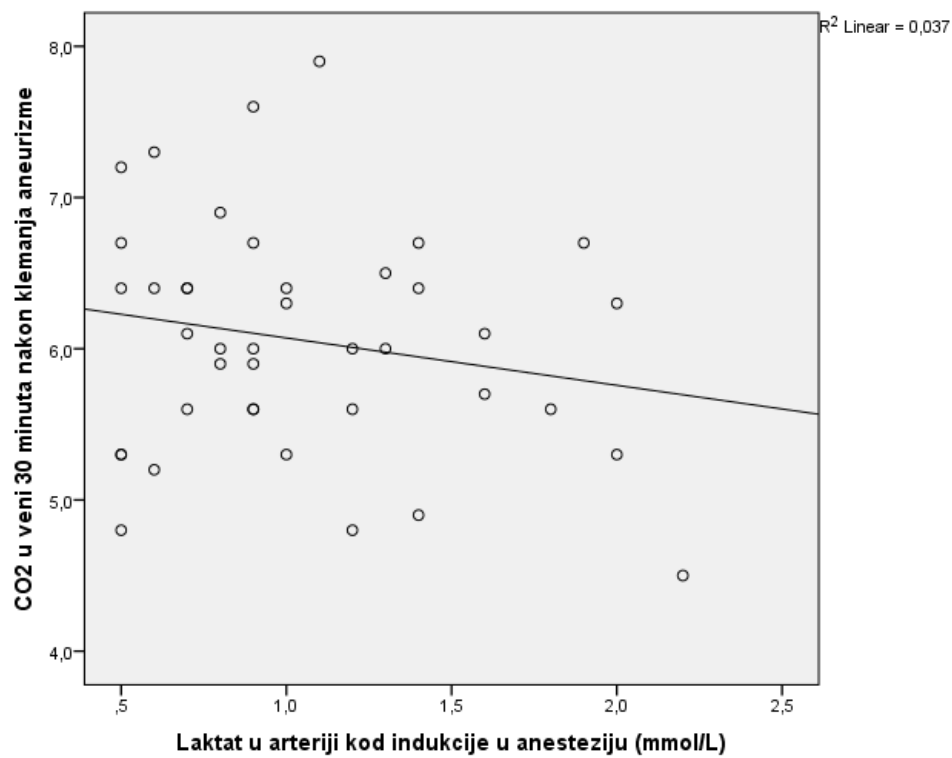
Tablica 112. nastavak

	r _s	P
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,570	005
laktat u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni kod buđenja	-,445	043
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji prije klemanja aneurizme	-,535	009
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni prije klemanja aneurizme	-, 582	004
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,581	,004
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-, 547	007
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,501	015
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,591	003
laktat u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni kod buđenja	-,508	019
laktat 5 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u arteriji iduće jutro	-,476	, 022
laktat 5 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u veni iduće jutro	-,457	,028
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji prije klemanja aneurizme	-,499	,015
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni prije klemanja aneurizme	-,532	,009
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,552	,006
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	-,478	,021
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,483	,020
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	-,569	,005
laktat u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni kod buđenja	-,525	,015
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji prije klemanja aneurizme	-,553	,006
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni prije klemanja aneurizme	-,510	,013
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	583	004
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 5 minuta nakon klemanja aneurizme	547	007

Tablica 112. nastavak

	r _s	P
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u arteriji 30 minuta nakon klemanja aneurizme	525	010
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme	630	001
laktat u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme i CO2 u veni kod buđenja	534	013
laktat 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u arteriji kod indukcije u anesteziju	420	046
laktat 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 kod indukcije u veni	446	033
laktat 30 minuta nakon klemanja aneurizme V-A i CO2 u arteriji kdo dolaska u intenzivnu jedinicu	465	034
laktat u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu i CO2 u arteriji prije klemanja aneurizme	451	040
laktat u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu i CO2 u arteriji 5 minuta nakon klemanja aneurizme	548	010
laktat u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu i CO2 u veni kod buđenja	532	019
laktat u veni kod buđenja i CO2 u arteriji kod ekstubacije	447	042
laktat kod ekstubacije V-A i CO2 u arteriji kod buđenja	546	010
laktat u arteriji iduće jutro i CO2 u veni kod dolaska u intenzivnu jedinicu	506	019

Povezanost koncentracije laktata u arterijskoj krvi kod indukcije u anesteziju i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u jugularnoj veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme pokazana je na slici (Slika 4).



Slika 4. Povezanost koncentracije laktata u arteriji kod indukcije u anesteziju i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u veni 30 minuta nakon klemanja aneurizme

Nije nađena povezanost laktata u u arteriji i veni kao i venoarterijske razlike koncentracije laktata u raznim vremenima uzorkovanja s parcijalnim tlakom kisika i saturacijom hemoglobina kisikom u arteriji i krvi iz bulbosa jugularne vene u svim vremenima uzorkovanja.

Postoji pozitivna povezanost koncentracije laktata u arteriji, odnosno veni i sati provedenih u intenzivnoj jedinici u intubiranom stanju ($r_s=0,346$; $P=0,029$ za arteriju te $r_s=0,490$; $P=0,001$ za venu).

5.6.4. Ostale povezanosti

Postoji negativna povezanost dobi bolesnika i lijeka tiopentala ($r_s=-0,368$; $P=0,027$). Što je bolesnik bio stariji bila mu je potrebna manja količina anestetika za anesteziju.

Postoji pozitivna povezanost sati do spontanog buđenja i količine datog fentanila ($r_s=0,355$; $P=0,023$).

Opažena je pozitivna povezanost broja dana od rupture i sati do spontanog buđenja ($r_s=0,488$; $P=0,040$). Dulje su se budili oni u kojih je prošlo više dana od rupture do operacijskog zahvata.

Također postoji pozitivna povezanost sati proteklih od rupture i sati provedenih u intubiranom stanju ($r_s=0,527$; $P=0,030$).

Pozitivna je povezanost dana proteklih od rupture i srednjeg arterijskog tlaka 5 minuta nakon klemanja ($r_s=0,525$; $P=0,025$). Ljudi s duljim vremenom od rupture do operacije su imali veći srednji arterijski tlak.

Ispitanici s duljim vremenom do početka operacije imali su manji parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi u času prije klemanja aneurizme ($r_s=-0,549$; $P=0,023$).

Opažena je negativna povezanost dobi i saturacije kisikom u arteriji pri buđenju ($r_s=-0,361$; $P=0,0028$). Stariji ispitanici su imali manju saturaciju kisikom. Isto je pronađeno i pri ekstubaciji ($r_s=-0,400$; $P=0,010$) te također i negativna povezanost dobi i parcijalnog tlaka kisika u arteriji sljedeće jutro nakon operacije ($r_s=-0,385$; $P=0,013$).

Postoji pozitivna povezanost koncentracije laktata u arteriji, odnosno veni i sati provedenih u intenzivnoj jedinici u intubiranom stanju ($r_s=0,346$; $P=0,029$ za arteriju te $r_s=0,490$; $P=0,001$ za venu).

Nađena je pozitivna povezanost zahvaćenosti više arterija i učestalosti epileptičkog napada ($r_s=0,385$; $P=0,013$). Ispitanici sa više arterija zahvaćenih češće su imali epileptički napad.

Nije nađena povezanost GOS i Rankin skora nakon 6 mjeseci s nekim od biokemijskih parametara u perioperacijskom razdoblju.

6. RASPRAVA

Cerebralne aneurizme mogu rupturirati pri čemu dolazi do subarahnoidalnog krvarenja koje se manifestira najčešće naglo nastalom glavoboljom, često praćenom mučninom i povraćanjem, epileptičkim napadima, a u dijela bolesnika brzo nastupa neurološka deterioracija i smrt. Smisao operacijskog zahvata je prevencija rekrvarenja, koje se u ovih bolesnika može očekivati. Komplementarna je endovaskularna metoda koilovanja. Rizik rekrvarenja znatno premašuje rizik operacijskog zahvata ili koilovanja. U dijela bolesnika sa subarahnoidalnm krvarenjem dolazi do razvoja cerebralnog vazospazma koji može dovesti do dodatnog neurološkog oštećenja i utjecati na konačni ishod.

Teško je procijeniti koja je prava učestalost i važnost cerebralnog vazospazma jer nedostaje jedinstvena definicija, jasan dijagnostički postupak i potpuno poznavanje čitavog patofiziološkog zbivanja koje uz spazam velikih kvnih žila uključuje i promjene u mikrocirkulaciji.

Klinička definicija vazospazma uključuje ocjenu pogoršanja stanja svijesti te pojavu novih neuroloških ispada u bolesnika sa SAH, koje se ne može objasniti drugim uzrokom. Iako je klinička procjena subjektivna, nedovoljno precizna u sediranih bolesnika i onih s teškom kliničkom slikom, ipak se često koristi iz razloga što druge naizgled objektivnije metode kao što je cerebralna angiografija i TCD slabije koreliraju s ishodom.

Pojam odložene cerebralne ishemije uključuje kliničku procjenu neurološkog stanja bolesnika i/ili pojavu cerebralnih infarkta uslijed vazospazma. Zahtijeva dodatnu neuroradiološku dijagnostiku koja uključuje CT i/ili NMR mozga. Katkada je teško ocijeniti da li su cerebralni infarkti posljedica vazospazma ili možda angiografije i/ili kirurškog zahvata (63).

Osim toga, dijagnosticiranje pojave odložene cerebralne ishemije je retrospektivno, što ne koristi u praktičnom kliničkom radu u kojem bi cilj upravo bio preveniranje nastanka odložene cerebralne ishemije.

Angiografski vazospazam nalazi se i u do 70% bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem uslijed rupture aneurizme (63,185).

Nije jasno koji je to stupanj i proširenost cerebralnog vazospazma prikazanog angiografijom koji bi se smatrao klinički značajnim (186).

Ubrzanje protoka u cerebralnim arterijama na više od 120 cm u sekundi u bilo kojoj moždanoj arteriji smatra se kriterijem nastanka vazospazma upotrebom transkranijskoj Doplera (TCD). TCD pokazuje dobru korelaciju s pojavom angiografski dokazanog vazospazma arterije cerebri medije, ali je nepouzdan za procjenu spazma prednje cerebralne arterije kao i za procjenu distalne cerebralne cirkulacije (45,46).

Loša povezanost nalaza TCD i ishoda ukazuje na nepouzdanost ove metode u procjeni klinički relevantnog cerebralnog vazospazma (63).

Uz spazam velikih moždanih arterija, ulogu u nastanku odložene ozljede mozga svakako imaju i promjene na razini mikrocirkulacije.

Testiran je niz biokemijskih markera neuronske degradacije, od kojih se niti jedan zaseban nije pokazao kao dobar pokazatelj nastanka odložene ishemijske ozljede mozga. Tek više njih zajedno moglo bi pouzdanije ukazivati na nastalo oštećenje neurona. Nedostatak ovih testova je i u tome da su i oni pokazatelji već nastalog oštećenja.

Detekcija medijatora procesa koji dovode do vazokonstrukcije i to pokazatelja ishemije prije nego što je nastupilo moždano oštećenje bila bi od znatnog interesa kako bi se mogli pravovremeno primijeniti terapijski postupci i spriječiti oštećenje mozga.

U ovom radu su testirani biomarkeri koji bi mogli ukazivati na ishemiju moždanog tkiva prije nastanka nekroze, kao što su pojačana ekstrakcija kisika u moždanom tkivu i produkcija laktata, te koncentracija endotelina-1, peptida za koji se smatra da ima patogenetsku ulogu u nastanku cerebralnog vazospazma.

U ovoj studiji konsektivno su analizirani bolesnici koji su bili operirani u općoj anesteziji radi intracerebralne aneurizme. Od ukupno 41 bolesnika u 18 (43.9%) bolesnika radilo se o nerupturiranoj, slučajno otkrivenoj aneurizmi dok je u 23 (56.1%) bolesnika operacijski zahvat uslijedio nakon što je bolesnik doživio subarahnoidalno krvarenje radi rupture aneurizme. Analizirajući ovaj omjer treba napomenuti da je dio bolesnika zbrinjavan koilovanjem i nisu uključeni u analizu, te da je od ukupno 144 bolesnika operiranih u dvije godine, u studiju uključen tek dio, što je uglavnom bilo posljedica dostupnosti istraživača koji je prikupljao podatke. Manji broj bolesnika nije uključen u studiju jer nisu potpisali pristanak za uključivanje.

Moglo bi se reći da je dio analizirane populacije reprezentativan, jer nije postojala selekcija bolesnika.

Prema literaturnim podacima prevalencija intracerebralnih aneurizmi iznosi oko 2.3 % (95% CI, 1.7 – 3.1) (5,8)

Dostupnost neuroradioloških metoda je jedan od razloga sve češćeg dijagnosticiranja nerupturiranih aneurizmi, koje su u pravilu slučajni nalaz u bolesnika u kojeg je iz drugog razloga indicirana neuroradiološka obrada (2).

Statistička šansa da će se prilikom rutinskog NMR mozga naći slučajno i cerebralna aneurizma je oko 0.34% (187).

S druge strane subarahnoidalno krvarenje je dramatičan događaj koji često završava smrtno prije dolaska bolesnika do bolnice. Bolesnici koji prežive do bolnice imaju rizik od rekrvarenja iz aneurizme, te se radi toga pristupa operacijskom zahvatu pri kojem se stavlja kvačica od titana na vrat aneurizme. Komplementarna metoda kolovanja je endovaskularna metoda kod koje se aneurizma ispuni metalnom žicom što dovodi do tromboziranja njena lumena.

U ovoj populaciji bolesnika najčešća lokalizacija aneurizmi bila je na a. cerebri mediji 19/54, a zatim na a. communicans anterior 13/54. Prema literaturnim podacima opisuje se da su najčešće smještene na a. communicans anterior (38.8%) (1).

U većine bolesnika postojala je samo jedna aneurizma, a u 24.4% nađene su dvije ili više. Multiple aneurizme se prema literaturnim podacima nalaze u 17 do 33 % bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem (15,188,189, 190,191).

Zastupljenost bolesnica (30/41) veća je nego bolesnika muškog spola (11/41) što je u skladu s literaturnim podacima. Rinkel navodi da je prevalencija aneurizmi veća u ženskog spola i ima tendenciju porasta s porastom dobi (5,8).

Frontera i suradnici u svojoj studiji u kojoj je uključeno 580 bolesnika sa SAH nalaze 68% bolesnica ženskog spola (63).

Epidemiološki podaci pokazuju da se raspodjela po spolu razlikuje u raznim dobnim kategorijama. U skupini bolesnika dobi između 25 i 40 godina češće se događa u muškaraca, dok je u dobnoj skupini između 55 i 85 godina znatno zastupljeniji ženski spol (8,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201, 202,203,204).

Dob bolesnika anesteziranih radi operacije aneurizme iznosila je prosječno 52.8 godina. Bolesnici s nerupturiranom aneurizmom nešto su stariji od populacije bolesnika s rupturiranom aneurizmom i subarahnoidalnim krvarenjem.

Frontera i suradnici nalaze u svojoj seriji od 580 bolesnika sa SAH prosječnu dob 53 godine (16-89) (63).

U bolesnika s nerupturiranom aneurizmom iz nekog je razloga učinjena neuroradiološka obrada, najčešće nuklerana magnetska rezonancija mozga, a nalaz aneurizme je bio slučajan nalaz. Da bi se slučajno otkrila jedna aneurizma potrebno je učiniti oko 1000 MR mozga u općoj populaciji (205, 206,207,208).

U populaciji bolesnika s aterosklerozom aneurizme su deset puta češći nalaz (209).

Vjerojatno je to jedan od razloga radi čega je u ovoj studiji opažena nešto starija dob bolesnika s nerupturiranom aneurizmom u odnosu na one s rupturom aneurizme.

Prema literaturnim podacima najčešća dob bolesnika s rupturiranom aneurizmom je između 55 i 60 godina (210,211).

Interesantno je da se epidemiološki podaci o učestalosti SAH radi rupture aneurizme znatno razlikuju u raznim djelovima svijeta. Najveća incidencija SAH radi rupture aneurizme nalazi se u Japanu 22.7/100000 stanovnika godišnje.

Visoka je i u Finskoj (19.7/100000 stanovnika godišnje), znatno više nego u ostalim europskim zemljama (212).

Izveštaji s najnižom incidencijom dolaze iz Srednje i Južne Amerike (oko 4.2/100000 stanovnika godišnje). Srednja incidencija u većini zemalja iznosi 9.1/100000 stanovnika.

Djelomice se te razlike mogu možda objasniti različitim metodama prikupljanja podataka, no za pretpostaviti je i da genetski čimbenici, te čimbenici okoliša i životnih navika s različitom prisutnošću faktora rizika, te razlike u očekivanom trajanju života svakako imaju važnu ulogu.

Smanjenje učestalosti pušenja i bolja regulacija arterijske hipertenzije, korekcija prehrambenih navika doveli su zadnjih godina do smanjenja učestalosti cerebrovaskularnih incidenata za oko 2 % godišnje, no ne u

očekivanoj mjeri i do smanjenja učestalosti SAH, koje iznosi oko 0.6% godišnje (8,213,214,215).

Važnijim čimbenicima rizika za nastanak cerebralnih aneurizmi smatra se arterijska hipertenzija, pušenje i uzimanje alkoholnih pića.

U promatranoj populaciji bolesnika arterijsku hipertenziju imalo je približno polovicu bolesnika što donekle odgovara prevalenciji arterijske hipertenzije u našoj općoj populaciji odgovarajuće dobi (216).

U svih bolesnika krvni tlak je za operacijski zahvat doveden u optimalne vrijednosti.

Stanje svijesti bilo je u ovoj populaciji bolesnika većinom očuvano. Razumljivo je da je u bolesnika s nerupturiranom aneurizmom stanje svijesti prije operacijskog zahvata bilo potpuno normalno. U onih s rupturiranom aneurizmom u više od polovice bolesnika stanje svijesti bilo je potpuno očuvano, u 9 od 23 blaže narušeno (GCS 14), a tek 2 bolesnika imala su GCS 13 ili niže. Poremećaj stanja svijesti pri prijemu jedan je od glavnih prediktora ishoda u bolesnika s rupturom aneurizme (7,217,218).

Hunt Hess je metoda koja uzima u obzir poremećaj stanja svijesti te morotički deficit u bolesnika. Jedan od najboljih prediktora mortaliteta u bolesnika sa SAH (219).

Hunt Hess skor od 4 i 5 nosi značajno viši rizik nepovoljnog ishoda u bolesnika operiranih radi intracerebralne aneurizme. Porast Hunt Hess skora za 1 nosi rizik dvostruko veće bolničke smrtnosti.

Hunt Hess skor u promatranoj populaciji bolesnika iznosio je prosječno 1.27. U većine (32) bolesnika vrijednost ovog skora je bila 1. U 7 bolesnika iznosio je 2, a u dva bolesnika iznosio je 3.

Moglo bi se reći da je to nešto niži skor od većine drugih radova koji su promatrali sličnu populaciju bolesnika u kojima se nalazi oko 60 % bolesnika s Hunt Hess 1-2, oko 25% Hunt Hess 3, a oko 15% Hunt Hess 4-5 (220, 221).

Relativno niski Hunt Hess skor kod prijema u ovoj populaciji bolesnika jedan je od razloga ukupnog povoljnog ishoda ovih bolesnika koji su praćeni u periodu od barem 6 mjeseci i svi su preživjeli.

Mali broj bolesnika s Hunt Hess skorom 3 mogao bi biti razlogom zašto u ovoj studiji nije nađena statistički značajna razlika učestalosti neuroloških posljedica između skupina bolesnika podijeljenih prema Hunt Hess skoru.

Isto tako, mali broj bolesnika s nepovoljnim ishodom u ovoj studiji umanjio je snagu statističkih testova prilikom vrednovanja potencijalnih prediktora ishoda.

Teško je dati pravo objašnjenje iz kojeg razloga je promatrana populacija relativno „blage“ kliničke slike. Jedno moguće djelomično objašnjenje je selekcija bolesnika koji su bili kandidati za metodu koilovanja, koja je u vrijeme provođenja studije već postala rutinska metoda nakon stjecanja prvih iskustava. Bolji uvid u epidemiološke podatke bolesnika sa rupturom aneurizme koji nisu niti došli do našeg odjela bi vjerojatno upotpunio odgovor. Treba napomenuti da je promatrana populacija reprezentativna populacija bolesnika operiranih radi aneurizme, budući da pri uključenju bolesnika u studiju nije postojala selekcija, kao primjerice nemogućnost potpisivanja suglasnosti i slično.

Prema rezultatima ove studije, postoji tendencija da se bolesnici s višim Hunt Hess skorom ranije operiraju, dok oni stabilniji bivaju operirani nešto kasnije. Slično se opisuje u literaturi s objašnjenjem da je ograničenost kapaciteta glavni razlog radi kojeg se odlaže zahvat i to češće u stabilnijih bolesnika (222).

Skupina bolesnika s rupturiranom aneurizmom koja je bila najranije operirana, u vremenu do 3 dana od rupture, imala je statistički značajno viši Hunt Hess skor u odnosu na ostale skupine.

Najčešća klinička manifestacija ruptore cerebralne aneurizme je iznenadna jaka glavobolja, praćena mučninom i povraćanjem. U ovoj studiji svi bolesnici sa subarahnoidalnim krvarenjem nakon ruptore aneurizme imali su jaku glavobolju u oko 2/3 praćenu mučninom i povraćanjem, a oko 1/3 bolesnika imala je epileptički napad (8).

Procjenom GCS nakon buđenja iz anestezije postavljena je klinička sumnja na spazam cerebralnih arterija u 21 (51.2%) bolesnika. U populaciji bolesnika s rupturiranom aneurizmom kliničkom procjenom pretpostavljen je cerebralni vazospazam u 60,9%, što je više nego u populaciji bolesnika bez ruptore aneurizme, iako razlika nije dosegla razinu statističke značajnosti.

Prema literaturnim podacima klinički ili simptomatski vazospazam prisutan je u 20 - 40 % bolesnika sa SAH (61).

Nešto veća učestalost prisutnosti vazospazma u ovoj studiji moguće da je posljedica nižeg Hunt Hess skora u promatranoj populaciji nego što je to u studijama opisanim u literaturi. Naime, prema nekim radovima niži Hunt Hess skor povezan je s nešto većom učestalošću pojave kliničkog vazospazma (41).

Populacija bolesnika je relativno kasno operirana, prosječno nakon 10 dana od ruptуре aneurizme. Prema nekim radovima učestalost vazospazma u kasnijem periodu je veća nego u neposrednom periodu nakon ruptуре aneurizme (223).

Prema radu Dalbayraka i suradnika vazospazam u operiranih u ranoj fazi pojavljivao se u 10.7%, dok je u onih operiranih kasnije učestalost 41.7%.

U ovoj studiji nije opažena statistički značajna razlika u učestalosti pojave vazospazma kliničkom procjenom obzirom na vrijeme proteklo od ruptуре do operacije. Ove dvije studije razlikuju se i po postoperativnom mortalitetu koji u studiji Dalbayraka i suradnika iznosi 25% dok ovdje nije bilo smrtnih ishoda za vrijeme i nakon operacije cerebralne aneurizme.

U 30 bolesnika ishod je bio povoljan, što znači da nisu imali nikakvih neuroloških posljedica nakon operacije i nakon 6 mjeseci. U 9 (22%) bolesnika zabilježeni su neurološki ispadi koji se nisu oporavili niti nakon 6 mjeseci. Od toga je u 5 (12.2%) bolesnika registriran tek blaži motorički deficit, a u 4 (9.8%) bolesnika znatni.

Smatra se da je 23 % neuroloških posljedica i smrti nakon ruptуре aneurizme sa subarahnoidalnim krvarenjem posljedica vazospazma (224,225,226,227, 228,229).

Za sada nema standardiziranih metoda kojima bi se vrednovao deficit u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem (230).

Često korištene metode procjene neurološkog ishoda su Glasgow Outcome skala, te modificirana metoda po Rankinu koje su korištene i u ovoj studiji.

Isto tako nije sasvim jasno koje je optimalno vrijeme za procjenu deficita kao posljedica SAH.

Većina autora slaže se da bolesnici koji su se oporavili nakon operacijskog zahvata nemaju značajnijih motoričkih ispada koji bi ograničavali kvalitetu života, radnu sposobnost i reintegraciju u društvo.

Prema radu Saciri i suradnika 72.7% bolesnika oporavilo se nakon operacije bez motoričkog deficita (230).

U ovoj studiji ishod je povoljniji. U populaciji bolesnika operiranih nakon subarahnoidalnog krvarenja radi rupturane aneurizme 78.3% bolesnika oporavilo se bez ikakvog motoričkog deficita, dvoje bolesnika (8.7%) imalo je blaže motoričke ispade koji nisu znatno ometali funkciju, dok je troje (12.0 %) imalo znatni motorički deficit. Treba napomenuti da je u studiji Saciri i suradnika bilo više bolesnika s Hunt Hess skorom 3 (37.3%) i 4 (5.1%) nego što je to u ovoj studiji.

Učestalost motoričkih deficita u ovoj studiji nije se statistički značajno razlikovala između skupine bolesnika operiranih radi rupturirane i nerupturirane aneurizme.

Isto tako, ishod bolesnika nije se značajno razlikovao obzirom na vrijeme koje je proteklo od rupturane aneurizme do operacijskog zahvata. Iako prevladava mišljenje da je bolesnike s rupturom aneurizme i razvojem SAH najbolje operirati odmah unutar 3 dana ili odložiti operaciju 2 tjedna od rupturane aneurizme, u ovoj studiji operirani su bolesnici i u periodu kad se može očekivati veća učestalost cerebralnog vazospazma. No rezultati ove studije nisu pokazali da bi to moglo rezultirati lošijim ishodom.

Neki radovi pokazali su bolji ishod ranije operiranih bolesnika (223).

Ima radova koji su pokazali da bolesnici sa SAH uslijed rupturane aneurizme operirani u vrijeme između 3. i 14. dana nisu imali lošiji ishod (231,232).

U dvoje bolesnika u kojih nakon operacijskog zahvata nije bilo neuroloških ispada naknadnim praćenjem doznalo se da su u periodu od 6 mjeseci od operacijskog zahvata imali epileptičke napadaje.

Epileptički napadi češće su se manifestirali u bolesnika koji su imali više cerebralnih aneurizmi. Također su se epileptički napadi češće viđali u bolesnika s rupturiranom aneurizmom nego u onih bez rupturane aneurizme.

Učestalost epileptičkih napada nakon SAH nije sasvim pouzdano utvrđena. Smatra se da se javljaju s učestalosti i do 25%, a povezani su sa slabijom kvalitetom života i smanjenim funkcionalnim sposobnostima (233,234,235).

Budući da je cilj ove studije bio procjena kliničke upotrebljivosti biokemijske metode, veličina populacije od ukupno 41 bolesnika operiranih radi cerebralne

aneurizme, pri čemu je 23 bolesnika operirano radi rupturirane aneurizme, dovoljna je da se razluči da li su testirani potencijalni biomarkeri ishemije i vazospazma klinički upotrebljivi ili ne.

Iako se smatra da je naknadna ishemija mozga uslijed cerebralnog vazospazma značajan čimbenik nepovoljnog ishoda bolesnika sa SAH uslijed rupturiranja cerebralne aneurizme, terapija cerebralnog vazospazma pokazala se tek djelomice uspješnom u prevenciji trajnog neurološkog oštećenja ili prevenciji smrtnog ishoda (236).

Potencijalni biokemijski prediktori ili markeri cerebralnog vazospazma, odložene cerebralne ishemije te ishoda, pokazali su brojna ograničenja, te nedovoljnu senzitivnost, specifičnost i pouzdanost da bi bili prihvaćeni u zbrinjavanju bolesnika sa SAH (169).

Panel biomarkera neuronske degradacije (kalpain-derived α -spectrin N- i C-terminalni fragmenti (CCSntf and CCSctf), hipofosforilirani neurofilament H, 14-3-3 β and ζ , ubikvitin C-terminal hidrolaze L1, neuron-specifična enolaza i S100 β) pokazao se interesantnim i mogućim boljim prediktorom nepovoljnog ishoda od pojedinačnih biomarkera (170).

Koncentracija biomarkera neuronske degradacije dramatično se mijenja s vremenom u pojedinim bolesnika sa SAH.

Rezultati ove studije nisu pokazali značajnu razliku u koncentraciji endotelina-1 između skupine bolesnika s rupturiranom aneurizmom i onih bez rupturiranja, isto tako nije bilo razlike u skupini bolesnika s klinički manifestnim cerebralnim vazospazmom i onih bez znakova spazma, a niti nije bilo razlike između skupina bolesnika operiranih u vremenu od 4. do 14. dana kad se pretpostavlja da je mogući spazam najizraženiji u odnosu na druge skupine bolesnika uključujući i kontrolnu skupinu bolesnika bez rupturiranja aneurizme.

Pozitivan, statistički značajan rezultat nalazi se u razlici koncentracije endotelina između krvi iz bulbusa vene jugularis i iz uzoraka arterijske krvi uzetih u bolesnika iduće jutro nakon operacijskog zahvata, gdje se nalazi statistički značajna razlika između skupine bolesnika s povoljnim i bolesnika s nepovoljnim neurološkim ishodom.

Interesantan je i pozitivni nalaz pozitivne povezanosti koncentracije endotelina-1 s koncentracijama laktata koja je opažena u ovoj studiji.

Neke studije pokazale su da je endotelin povišen u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem, dok druge to nisu mogle pokazati (176,127).

Rezultat ovog istraživanja nije pokazao da koncentracija endotelina može sa dovoljnom pouzdanošću predvidjeti spazam i neurološki deficit u bolesnika. U razmatranju razloga postavlja se pitanje da li su mjerenja točna, budući da se mjere vrlo male koncentracije reda veličine nanomola po litri (237,238).

Ipak, to je manje vjerojato budući da je metoda testirana i čini se da je u eksperimentalnim uvjetima reproducibilna (127).

Osim toga, u ovoj studiji nalazi se jasna povezanost između početne koncentracije endotelina-1 u vrijeme indukcije u anesteziju, i koncentracija izmjerenih 30 minuta nakon klemanja i iduće jutro nakon operacijskog zahvata.

Povezanost se nalazi analizom uzoraka arterijske krvi. Analiza povezanosti venskih uzoraka dobivenih iz bulbusa jugularne vene pokazala je povezanost samo inicijalne koncentracije endotelina-1 u vrijeme indukcije u anesteziju i koncentracije iduće jutro, dok se u trenutku 30 minuta nakon klemanja ne nalazi povezanost. Moguće je upravo da je kirurška intervencija dovela do promjena u koncentraciji endotelina u krvi koja dolazi iz mozga u vremenu nakon klemanja aneurizme, što bi teoretski moglo objasniti ovu nepovezanost, no ne postoji za to jasan znanstveni dokaz, već se radi samo o pretpostavci.

Također postoji i povezanost koncentracije endotelina-1 izmjerenog u arterijskoj krvi s koncentracijama u venskoj krvi iz bulbusa jugularne vene.

Postoji i povezanost vensko arterijske razlike koncentracije endotelina-1 u vremenu prije indukcije, 30 minuta nakon klemanja i iduće jutro u populaciji bolesnika sa SAH, dok se u ukupnoj populaciji nalazi povezanost inicijalne venoarterijske razlike i iste razlike koncentracija iz uzoraka uzetih 30 minuta nakon klemanja aneurizme, a povezanost inicijalne venoarterijske razlike i razlike iz uzoraka uzetih iduće jutro nije pokazala statističku značajnost.

Iz ovih opažanja s velikom vjerojatnošću možemo zaključiti da su uzorkovanja i laboratorijsko testiranje provedeni korektno, te da su dobiveni podaci o koncentracijama endotelina-1 vjerodostojni.

Broj testiranih bolesnika je zadovoljavajući, dovoljan da se provjeri vrijednost kliničke metode koja bi trebala biti precizna i reproducibilna, senzitivna i specifična, kako bi bila valjana u kliničkoj procjeni stanja svakog bolesnika.

Većina radova koji su testirali biomarkere u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem imali su manji broj bolesnika.

Siman i suradnici analizirali su populaciju od 25 bolesnika (170). Mascia i suradnici analizirali su 20 bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem (176).

Moguće je da je na rezultat studije utjecala i činjenica da je promatrana populacija bolesnika nešto lakša od većine kliničkih studija koje su testirale biomarkere, bez izrazito teških bolesnika s velikim oštećenjima i znatnim neurološkim posljedicama ili smrtnim ishodom.

Primjerice u studiji Simana i suradnika prosječni Hunt Hess iznosio je 2.6 (176).

U studiji Mascia i suradnika 6 od 20 bolesnika imalo je GCS manji od 8 (176). Promatrana populacija bolesnika s rupturiranom aneurizmom nije imala dramatično poremećeno stanje svijesti. Prosječan Hunt Hess skor bio je nizak što upućuje na očekivanje povoljnije prognoze.

Drugim riječima, diskretna ozljeda možda nije mogla u dovoljnoj mjeri izazvati značajnije patofiziološko zbivanje, koje bi uključivalo pojačanu sintezu endotelina. Slično je i s laktatom koji bi se eventualno mogao pokazati biomarkerom ishemije tek ako je ona izraženija. Naime, tek znatna hipoperfuzija mozga mogla bi prouzročiti prelazak moždanih stanica na anaerobni metabolizam s produkcijom laktata.

Treba napomenuti da su bolesnici uključivani u studiju konsekutivno, bez kriterija za isključivanje prema težini stanja i vremenu proteklom od rupturiranja. Uključena je i populacija bolesnika koji su elektivno operirani radi slučajno otkrivene nerupturirane aneurizme čije je ulazno stanje uredno. Ova skupina poslužila je i kao kontrolna skupina. Stanje svijesti procijenjeno GCS značajno se razlikovalo između skupine bolesnika s rupturiranom i nerupturiranom aneurizmom i to prilikom incijalnog testiranja kao i u vrijednostima GCS nekoliko sati nakon buđenja. Međutim, nije zabilježena statistički značajna razlika endotelina-1 između ove dvije skupine bolesnika prije operacijskog zahvata, nakon klemanja aneurizme i idući dan nakon operacijskog zahvata.

Operacijski zahvat provodio se i u bolesnika u vremenu između 4 i 14 dana kad se smatra da je vjerojatnost pojave cerebralnog vazospazma najveća. Nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji endotelina u plazmi između skupine bolesnika s elektivno operiranom cerebralnom aneurizmom i

onih koji su operirani nakon ruptуре aneurizme, i to niti u koncentraciji endotelina-1 u arterijskoj krvi, niti u krvi iz bulbuse vene jugularis, kao niti u različiti koncentracije endotelina-1 između krvi iz bulbuse jugularne vene i arterijske krvi koja bi se mogla naći uz pretpostavku da je mozak značajan izvor endotelina-1 u ovih bolesnika.

Zamjerka studiji može biti i nedostatak metode zlatnog standarda za dijagnostiku cerebralnog vazospazma. No neprikladnost ponavljanja angiografije kompromitirala je ovu metodu, koja se radi potrebe studije nije smjela provoditi u ovih bolesnika i iz etičkih razloga. Osim toga cerebralna angiografija se prema nekim radovima nije pokazala kao dobar prediktor odložene ishemijske ozljede mozga i ishoda (42).

Transkranijalni dopler, iako neinvazivna metoda i stoga prikladna za praćenje, pokazao se također kao ne sasvim pouzdana metoda za dijagnostiku cerebralnog vazospazma (44).

U ovoj studiji korištene su kliničke metode procjene stanja svijesti i prisutnosti neurološkog deficita, koje su primjenjivane neposredno prije operacije, u neposrednom poslijeoperacijskom praćenju bolesnika kao i nakon 6 mjeseci. Iako se cerebralni vazospazm smatra glavnim uzrokom odložene cerebralne ishemije i posljedičnog razvoja cerebralnih infarkta koji dovode do trajnih neuroloških posljedica, ipak ima radova koji i to dovode u sumnju.

Sedmi dan nakon SAH angiografijom se nalazi vazospazam u oko 30-70% bolesnika što se naziva "arterijski vazospazam".

No, tek 20-30% bolesnika ima i neurološki deficit, što se naziva "simptomatski spazam".

Podudarnost lokalizacije vazospazma i najslabije perfundiranih područja mozga podudara se tek u 2/3 bolesnika. Iako je upotrebom CT prikaza perfuzije mozga u kombinaciji s angiografijom pokazano da se perfuzija mozga smanjuje s pojačanjem cerebralnog vazospazma, te da bolesnici s izraženim cerebralnim vazospazmom češće imaju znakove odložene cerebralne ishemije, uočeno je i da polovica bolesnika s teškim vazospazmom nema odloženu cerebralnu ishemiju. Prema tome, iako teški vazospazam može dovesti do smanjenja perfuzije, ne mora dovesti do odložene cerebralne ishemije (240).

Pozitivna prediktivna vrijednost vazospazma za predikciju cerebralnih infarkta iznosi oko 70% (132).

S druge strane bolesnici i bez nalaza spazma također mogu razviti neurološki deficit (241,242,243,244,245).

Prema tome, ne postoji direktna povezanost cerebralnog vazospazma s neurološkim ishodom. Etiologija odložene cerebralne ishemije je multifaktorijalna i uz vazospazam važnu ulogu ima i lokalni poremećaj autoregulacije protoka, prisustvo ili odsustvo kolateralne cirkulacije, mogući spazam malih krvnih žila koji se ne vidi aktualnim dijagnostičkim metodama, agregacija trombocita i drugi mogući mehanizmi (73,241,246,247,248).

Metaanaliza radova koji su proučavali učinak blokatora endotelinskih receptora, kao što je klasozetan, pokazala je da ovi lijekovi dosta učinkovito antagoniziraju vazospazam, učinkovitije od do sada uobičajeno primjenjivanih lijekova, no nisu imali povoljan učinak na konačni ishod u smislu smanjenja učestalosti i težine neuroloških posljedica kao i na mortalitet (236,249).

U ovom radu zanimljiv je nalaz povezanosti koncentracije endotelina-1 i laktata. Nalazi se visoka pozitivna povezanost ($p < 0.01$) koncentracije endotelina-1 u vrijeme indukcije u anesteziju prije operacijskog zahvata s koncentracijom laktata u arterijskoj krvi u trenutku prije indukcije u anesteziju te i s koncentracijom laktata u arterijskoj krvi 5 minuta i 30 minuta nakon klemanja aneurizme. Pozitivna povezanost koncentracije endotelina-1 u arterijskoj krvi prije indukcije u anesteziju nalazi se i s venskim koncentracijama laktata prije indukcije i 5 minuta nakon klemanja aneurizme. Koncentracija endotelina-1 u arterijskoj krvi iduće jutro visoko je povezana s koncentracijama laktata u arterijskoj i venskoj krvi kod dolaska bolesnika u intenzivnu jedinicu nakon operacijskog zahvata.

Samo u izdvojenoj populaciji bolesnika operiranih radi rupturirane cerebralne aneurizme ističe se visoka povezanost venoarterijske razlike koncentracije laktata s koncentracijom endotelina-1 u vrijeme indukcije u anesteziju, dakle prije operacijskog zahvata. Visokoznačajna je i povezanost koncentracije endotelina-1 u krvi iz bulbosa jugularne vene s koncentracijom laktata u venskoj i arterijskoj krvi u bolesnika iduće jutro nakon operacijskog zahvata. Nalazi se i niz drugih povezanosti koncentracije endotelina-1 i laktata u raznim uzorcima i vremenima uzimanja krvi za analizu na razini $p < 0.05$.

Analiza nalaza negativne povezanosti GCS kod indukcije i venoarterijske razlike koncentracije laktata u isto vrijeme upućuje na moguću povećanu produkciju laktata u moždanom tkivu u onih s nižim GCS.

Ove povezanosti upućuje da postoji patofiziološka zakonitost koja uključuje ove dvije molekule, endotelin-1 i laktat u patofiziološko zbivanje u bolesnika operiranih radi cerebralne aneurizme. Najlogičniji zaključak mogao bi biti da je laktat, kao produkt anaerobnog metabolizma posljedično povišen u stanju ishemije mozga, moguće precipitiranog vazospazmom uslijed povišenih koncentracija endotelina, potentnog vazokonstriktora. Naravno da mogu postojati i druga objašnjenja kod kojih je endotelin posljedično povišen u sklopu istog zbivanja u kojem dolazi do ishemije s povećanom produkcijom laktata.

Također je opažena i pozitivna povezanost sati proteklih od rupture do operacijskog zahvata i koncentracije endotelina-1 izmjerene u času prije operacijskog zahvata. Što je više sati od rupture prošlo, to je koncentracija endotelina 1 u bulbusu vene jugularis bila veća. Ovo mjerenje isključuje učinak samog operacijskog zahvata na koncentracije biokemijskih parametara, jer je određivanje učinjeno neposredno prije operacijskog zahvata. Promatrana je samo populacija bolesnika u kojih je operacijski zahvat učinjen unutar 3 dana od rupture. Ako se promatra cjelokupna populacija bolesnika operiranih radi rupturirane aneurizme tada se ova povezanost ne opaža.

Postoji i pozitivna povezanost koncentracije endotelina-1 u veni pri indukciji u anesteziju i sati do spontanog buđenja. Bolesnici koji su imali veću koncentraciju endotelina-1 u bulbusu vene jugularis prije operacije trebali su više vremena do spontanog buđenja. Moguće objašnjenje moglo bi biti da se uz pridruženi vazospazam i cerebralnu ishemiju bolesnici sporije bude i oporavljaju nakon operacijskog zahvata.

U ovoj studiji ni drugi promatrani biokemijski parametri nisu bili u mogućnosti pouzdano predskazati neurološke ispade i ishod vrednovan Glasgow Outcome skalom i modificiranom ocjenskom ljestvicom po Rankinu nakon 6 mjeseci.

Plinske analize i mjerenje koncentracije laktata u krvi su etablirane metode u svakodnevnoj kliničkoj upotrebi, u koje ne treba sumnjati. Nepravilno uzimanje

i kasna analiza krvi mogu utjecati na rezultate mjerenja parcijalnih tlakova plinova i koncentracije laktata u krvi, no u ovom radu koristio se „point-of-care“ analizator, te je analiza učinjena neposredno po uzorkovanju. Aparat je redovito kalibriran.

Nađeno je da su koncentracije laktata u arterijskoj krvi i krvi iz bulbusa jugularne vene mjerene neposredno prije klemanja i 5 minuta i 30 minuta nakon klemanja aneurizme, u trenutku buđenja i u vrijeme ekstubacije statistički značajno niže u bolesnika operiranih u vrijeme od 4 do 14 dana od rupture aneurizme, dakle u vrijeme kad je cerebralni vazospazam najizgledniji. Uz ishemiju očekivao bi se porast koncentracije laktata, tako da ovo opažanje nije lako uklopiti u poznate patofiziološke principe.

Također je interesantno opažanje da se u času prije klemanja ne nalazi statistički značajna razlika u koncentraciji laktata u venskoj i arterijskoj krvi. No, 5 minuta nakon klemanja nalazi se u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom koji su operirani u vremenu između 4. i 14. dana statistički značajna pozitivna razlika koncentracije laktata između venske i arterijske krvi, što se u drugim skupinama ne nalazi. Ovaj nalaz mogao bi upućivati da u tom vremenu dolazi do cerebralne produkcije laktata, kao odraz ishemije precipitirane kirurškom intervencijom.

Na razini granične značajnosti opažena je i razlika u arteriovenskoj razlici koncentracije laktata između skupine bolesnika u kojih je kliničkom metodom pretpostavljen simptomatski spazam u odnosu na one bez poremećaja stanja svijesti.

Parcijalni tlak kisika u venskoj krvi iz bulbusa vene jugularis bio je najniži u skupini bolesnika s rupturiranom aneurizmom operiranih u vremenu od 4. do 14. dana od rupture, što se značajno razlikovalo od skupine bolesnika s nerupturiranom aneurizmom. Na temelju ovog nalaza moglo bi se zaključiti da je ekstrakcija kisika u mozgu u ovoj skupini bila najveća, što se uklapa u patofiziološki koncept.

U vrijeme buđenja nalazi se statistički značajna razlika u parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida u bulbusu jugularne vene, koja je nešto niža u bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem operiranih radi aneurizme koja je rupturirala. U isto vrijeme nema razlike u arterijskom parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida.

Granična razlika nalazi se za parcijalni tlak ugljikovog dioksida u veni bulbusa vene jugularis koji je nešto niži u bolesnika s pretpostavljenim spazmom, dok se parcijalni tlak u arterijskoj krvi nije razlikovao između ove dvije skupine.

Analizira li se koncentracija parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida kod ekstubacije po skupinama bolesnika obzirom na vrijeme proteklo od ruptуре aneurizme do operacijskog zahvata nalazi se da je parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi značajno niži u skupini bolesnika operiranih u vremenu od 4. do 14. dana od ruptуре u odnosu na skupinu bolesnika operiranih kasnije ili u odnosu na skupinu bolesnika operiranih radi nerupturirane aneurizme, dok nije bilo razlike između skupine operirane unutar 3 dana.

To znači da je ova skupina bolesnika nakon ekstubacije spontano pojačano ventilirala pluća u odnosu na ostale skupine bolesnika, osim skupine operiranih unutar 3 dana od ruptуре gdje razlika nije statistički značajna.

U času ekstubacije skupine se razlikuju u parcijalnom tlaku CO₂ u arterijskoj i venskoj krvi iz bulbusa jugularne vene, dok je razlika u saturaciji hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi na razini granične značajnosti. Parcijalni tlak CO₂ u arterijskoj i u venskoj krvi bio je niži u skupini bolesnika u kojih je kliničkom metodom pretpostavljen cerebralni vazospazam.

Iduće jutro i nakon ekstubacije bolesnici sa klinički manifestnim cerebralnim vazospazmom imali su ponovo niži parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi i u krvi iz bulbusa jugularne vene.

Koncentracija ugljikovog dioksida u venskoj krvi trebala bi biti viša kod višeg aerobnog metabolizma, jer je ugljikov dioksid produkt aerobne glikolize. Hipoteza bi mogla biti da kod ishemije tkiva proizvode manje ugljikovog dioksida. No na koncentraciju ugljikovog dioksida mogu utjecati i drugi čimbenici, primjerice brzina protoka krvi kroz tkiva gdje će se kod sporijeg protoka nakupljati više ugljikovog dioksida, a svakako i arterijski parcijalni tlak CO₂, koji ovisi uglavnom o veličini ventilacije pluća.

Nalazi se poveznost koncentracije ugljikovog dioksida u arterijskoj i venskoj krvi kod ekstubacije i iduće jutro s Hunt Hess skorom i s GCS u svim vremenima nakon 4. sata od dolaska u intenzivnu sve do 7 dana nakon operacije. Dakle postoji povezanost između stanja bolesnika u

poslijeoperacijskom periodu u vrijeme kad spontano diše i sam regulira pCO₂ pri čemu je pCO₂ u onih s težim stanjem i lošijim GCS niži.

Viši CO₂ kod buđenja i iduće jutro u onih s boljim inicijalnim GCS mogao bi se objasniti time da je u njih očuvana funkcija centra za regulaciju disanja, dok u onih s nižim GCS postoji hiperventilacija. Dolazi u obzir i obrnuta tvrdnja da zbog poremećaja centra za disanje dolazi do spontane hiperventilacije i indukcije cerebralne vazokonstrikcije. Moguće da je hiperventilacija inducirana aktivacijom simpatikusa u onih s nižim GCS, s posljedičnom hiperventilacijom, što bi moglo imati nepovoljan utjecaj na cerebralnu perfuziju u poslijeoperacijskom tijeku radi posljedične vazokonstrikcije. Ovo opažanje otvara mnoga pitanja o mogućnosti intervencije u poslijeoperacijskom tijeku. Najvažnije je pitanje da li je niži pCO₂ u bolesnika s nižim GCS obrambeni korisni mehanizam kojeg bi trebalo primjenjivati i za vrijeme anestezije, ili se radi o potencijalno štetnoj hiperventilaciji možda uzrokovanoj aktivacijom simpatikusa, a koja dovodi do cerebralne vazokonstrikcije što može imati dodatne negativne posljedice na cerebralnu perfuziju u ovih bolesnika. Ovo opažnje moglo bi otvoriti pitanje pokušaja mijenjanja protokola sedacije bolesnika u poslijeoperacijskom periodu pri čemu bi intenzivnija sedacija u bolesnika s lošijim GCS možda mogla prevenirati neprimjerenu hiperventilaciju.

Ova opažanja upućuju na potrebu daljnjih istraživanja povezanosti koncentracije CO₂ u venskoj krvi kako bi se detaljnije dobio uvid u potencijal venskog parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u procjeni ishemije.

7. ZAKLJUČAK

Endotelin-1 nije se pokazao kao klinički upotrebljiv individualni pokazatelj klinički manifestnog vazospazma i cerebralne ishemije, niti prediktor ishoda u bolesnika operiranih radi cerebralne aneurizme.

Mjerenje koncentracije laktata, parcijalnog tlaka kisika i ugljikovog dioksida, saturacije hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi i krvi iz bulbusa vene jugularis te uvid u njihovu venoarterijsku razliku nisu se pokazali kao pouzdani klinički upotrebljivi pokazatelji cerebralne ishemije i prediktori ishoda u bolesnika operiranih radi cerebralne aneurizme.

Zanimljiva je visoka povezanost koncentracija endotelina-1 i koncentracije laktata u bolesnika operiranih radi cerebralne aneurizme što upućuje na njihovo sudjelovanje u istom patofiziološkom procesu.

Zanimljiv je nalaz sniženog parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi i krvi iz jugularne vene u bolesnika s lošijim poslijeoperacijskim GCS, koji spontano više ventiliraju pluća od onih s boljim GCS.

8. SAŽETAK

Cerebralni vazospazam u bolesnika s rupturom aneurizme i razvojem subarahnoidalnog krvarenja može dovesti do naknadne cerebralne ishemije i neuroloških oštećenja. Biomarkeri koji bi mogli predskazati pojavu cerebralnog vazospazma i odložene cerebralne ishemije, te predskazati ishod bolesnika mogli bi biti korisni u svakodnevnom radu.

U ovoj kliničkoj prospektivnoj studiji u bolesnika anestetiziranih radi operacije cerebralne aneurizme zabilježeni su relevantni klinički parametri i mjerene koncentracije endotelina-1, laktata, parcijalni tlak kisika i ugljikovog dioksida te saturacija hemoglobina kisikom od indukcije u anesteziju, za vrijeme i nakon operacijskog zahvata. Provedena je analiza navedenih biokemijskih parametara radi uvida u njihovu prediktivnu sposobnost pojave odložene cerebralne ishemije uslijed vazospazma i ishoda bolesnika.

U studiju je uključen 41 bolesnik u kojeg je u općoj anesteziji učinjen operacijski zahvat radi aneurizme cerebralne arterije. U 23 bolesnika operacijski zahvat je učinjen nakon što je aneurizma rupturirala što je dovelo do subarahnoidalnog krvarenja, a u 18 bolesnika operacijski zahvat je učinjen u bolesnika u kojih nije bilo rupture aneurizme. U bolesnika operiranih nakon rupture aneurizme prosječni GCS iznosio je 14.2, a Hunt Hess skor 1.48, dok je u skupini bolesnika bez rupture aneurizme stanje svijesti bilo normalno.

Svi bolesnici su preživjeli. U 9 bolesnika zaostale su nakon zahvata i nakon 6 mjeseci praćenja neurološke posljedice, u 5 bolesnika blaže, a u 4 znatne. Dvoje bolesnika imalo je u periodu nakon operacije epileptičke napade. Nije bilo značajne razlike u ishodu bolesnika operiranih radi aneurizme koja je rupturirala i onih u kojih nije bilo rupture aneurizme prije operacijskog zahvata. Kliničkim praćenjem stanja svijesti predviđen je cerebralni vazospazam u 51.2 % bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti klinički manifestnog spazma između skupine bolesnika operiranih radi rupturirane i radi neurpturirane aneurizme.

Koncentracija endotelina-1, laktata, pO₂ i pCO₂ u arterijskoj krvi, te krvi iz bulbusa jugularne vene, te njihova venoarterijska razlika nije se razlikovala između skupine bolesnika s povoljnim i onih s nepovoljnim ishodom. Nalazi se jedino statistički značajna razlika venoarterijske razlike endotelina u bolesnika

iduće jutro nakon operacijskog zahvata između onih s povoljnim i onih s nepovoljnim neurološkim ishodom.

Osim toga, nalazi se visokoznačajna povezanost koncentracije endotelina-1 i koncentracije laktata što upućuje na njihovo uključenje u patofiziološkom zbivanju u ovih bolesnika.

Zanimljivo je i opažanje nižeg pCO₂ u fazi nakon operacije, kad bolesnici počnu ponovo spontano regulirati veličinu plućne ventilacije, u bolesnika s nižim inicijalnim GCS i višim Hunt Hess skorom.

Možemo zaključiti da se endotelin-1 i drugi mjereni biokemijski parametri nisu pokazali kao upotrebljivi klinički prediktori vazospazma i neurološkog ishoda u bolesnika anesteziranih radi operacije cerebralne aneurizme, no postoji njihova povezanost što upućuje na njihovu ulogu u jedinstvenom patofiziološkom procesu u ovih bolesnika.

9. SUMMARY

Cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm and development of subarachnoid haemorrhage may cause delayed cerebral ischaemia and neuronal lesions. Potential biomarkers for prediction of vasospasm and delayed cerebral ischemia could be helpful.

In this clinical prospective study endothelin-1, lactate, pCO₂, pO₂ and haemoglobin oxygen saturation were measured in arterial blood and venous blood obtained from internal jugular vein before, during and after surgery and tested as potential predictors for delayed cerebral ischemia and neurologic patients outcome.

41 patient, operated in general anesthesia due to cerebral aneurysm, was enrolled in the study. In 23 patients surgery was performed after aneurysmal rupture with development of subarachnoid hemorrhage (SAH). 18 were operated due to nonruptured cerebral aneurysm. In patients with SAH average Glasgow Coma Score (GCS) was 14.2 and Hunt Hess score was 1.48. Patients with nonruptured aneurysm didn't show disturbances of consciousness before the treatment.

All patients survived. In 9 patients after the surgery and 6 month later neurologic deficit was recorded, in 5 of them mild and in 4 significant. Two patients experienced seizures during the follow up. There was no difference in outcome between those operated after the SAH or those with nonruptured aneurysm. Symptomatic vasospasm was recorded in 51.2% of patients, with no statistically significant difference between groups of patients with or without SAH.

Endothelin-1 and lactate concentrations as well as pO₂ i pCO₂ in arterial blood and blood obtained from jugular vein and its venoarterial difference didn't differ in group of patients according to neurologic outcome. Only statistically significant was the difference between groups with favorable and unfavorable neurologic outcome in venoarterious difference of endothelin-1 concentrations next day after surgery. Also, significant correlation between endotheli-1 and lactate concentration was demonstrated, which suggest its participation in the common pathophysiologic process.

Interesting observation is the finding of lower pCO₂ in patients with lower initial GCS and higher Hunt Hess score in the phase after extubation, when the patients breathe independently again so the amount of lung ventilation is controlled spontaneously.

We can conclude that endothelin-1 and other measured biochemical parameters didn't show enough predictive power to be useful in clinical practice for prediction of cerebral vasospasm and neurologic outcome. But, some correlation between them exists which suggest its enrolment in the same pathophysiologic process.

10. LITERATURA

1. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-256.
2. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-1828.
3. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93:379-387.
4. Tsutsumi K, Ueki K, Morira A, Kirino T. Risk of rupture from incidental cerebral aneurysm. *J Neurosurg* 2000; 93(4):550-553.
5. Rinkel GJ. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;64(10):781-6.
6. Feigin V L, Rinkel G J E, Lawes C M. et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773–2780.
7. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):102-18.
8. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
9. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31:1054.
10. Sandvei MS, Mathiesen EB, Vatten LJ, et al. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology* 2011; 77:1833.
11. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 791–3.

12. Wijdicks EF, Kallmes DF, Manno EM, Fulgham JR, Piepgras DG. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 550–9.
13. 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.
14. Hackett ML et al. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology* 2000 Sep 12; 55 (5): 685-662.
15. Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. Kikuchi, H. (2010) Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke* 2010; 41: 1969-1977.
16. Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1973; 39: 226-234.
17. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 654-661.
18. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 1986; 36:1445.
19. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med* 1989;18:1199.
20. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55:1315.
21. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003; 60:208.
22. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336:28.
23. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia* 2003; 23:935.
24. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:365.

25. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med* 2008; 51:707.
26. Dupont SA, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Thunderclap headache and normal computed tomographic results: value of cerebrospinal fluid analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1326.
27. Li MH, Cheng YS, Li YD, et al. Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection. *Stroke* 2009; 40:3127.
28. Villablanca JP, Hooshi P, Martin N, et al. Three-dimensional helical computerized tomography angiography in the diagnosis, characterization, and management of middle cerebral artery aneurysms: comparison with conventional angiography and intraoperative findings. *J Neurosurg* 2002; 97:1322.
29. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2003; 52:624.
30. Wintermark M, Uske A, Chalaron M, et al. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg* 2003; 98:828.
31. Colen, TW, Wang, LC, Basavaraj, BV, et al. Effectiveness of MDCT angiography for the detection of intracranial aneurysms in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:898.
32. Papke K, Kuhl CK, Fruth M, et al. Intracranial aneurysms: role of multidetector CT angiography in diagnosis and endovascular therapy planning. *Radiology* 2007; 244:532.
33. Li Q, Lv F, Li Y, et al. Evaluation of 64-section CT angiography for detection and treatment planning of intracranial aneurysms by using DSA and surgical findings. *Radiology* 2009; 252:808.
34. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306–318.

35. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25:1342.
36. 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.
37. Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1977; 1:358.
38. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 1987; 28:93.
39. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005; 62:410.
40. Dorsch NW. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:128 –133.
41. Sevrain L, Rabehenoïna C, Hattab N, Freger P, Creissard P. Les anévrysmes a expression clinique grave d'emblee (grades IV et V de Hunt et Hess): Une serie de 66 cas. [Aneurysms with severe clinical manifestations (Hunt and Hess grade IV and V): a series of 66 cases]. *Neurochirurgie*. 1990;36:287–296.
42. Disney L, Weir B, Grace M. Factors influencing the outcome of aneurysm rupture in poor grade patients: a prospective series. *Neurosurgery*. 1988; 23:1–9.
43. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16:562.
44. Kremer C, Groden C, Hansen HC, Grzyska U, Zeumer H. Outcome after endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV or V aneurysms: comparison of anterior versus posterior circulation. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2617-22.
45. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*. 2001;32:2292–2298.

46. Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, Ulatowski JA, Hanley DF, Razumovsky AY. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: Evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med.* 2002;30:1348 –1355.
47. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62:1468.
48. Krejza J, Kochanowicz J, Mariak Z, et al. Middle cerebral artery spasm after subarachnoid hemorrhage: detection with transcranial color-coded duplex US. *Radiology* 2005; 236:621.
49. Vergouwen MDI, Vermeulen M, Gijn JV, Rinkel GJE, Wijdicks EF, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Stroke* 2010;41:2391–2395.
50. Vergouwen MD, Etminan N, Ilodigwe D, Macdonald RL Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31:1545–1553.
51. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, et al. Prognostic value of cerebral perfusion-computed tomography in the acute stage after subarachnoid hemorrhage for the development of delayed cerebral ischemia. *Stroke* 2006; 37:409.
52. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, et al. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology* 2006; 66:1533.
53. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ, et al. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2007; 69:762.
54. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, et al. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology* 1983; 33:424.
55. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to

subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1–9.

56. Vatter H, Güresir E, Berkefeld J, et al. Perfusion-diffusion mismatch in MRI to indicate endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:876.

57. 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.

58. Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, et al. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2000; 28:984.

59. Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, et al. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2005; 64:1008.

60. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30:1402.

61. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:337–341.

62. Schmidt JM, Fernandez A, Rincon F, Claassen J, Ostapkovich ND, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109:1052–1059.

63. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009 Jun;40(6):1963-8.

64. Hirai S, Ono J, Yamaura A. Clinical grading and outcome after early surgery in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1996;39:441– 446.

65. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke*. 1987;18:365–372.
66. Zemke D, Farooq MU, Yahia AM, Majid A. Delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage: result of vasospasm alone or a broader vasculopathy? *Vasc Med* 2007;12:243.
67. Nakamura S, Tsubokawa T, Yoshida K, Hirasawa T, Nakano M. Appearance of collagen fibers in the cerebral vascular wall following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir* 1992; 32: 877–82.
68. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298: 636–42.
69. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. *Clin Radiol* 2005; 60: 1030–36.
70. Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1284–90.
71. Mazumdar A, Rivet DJ, Derdeyn CP, Cross DT 3rd, Moran CJ. Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E15.
72. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD000277.
73. Kozniowska E, Michalik R, Rafalowska J, Gadamski R, Walski M, Frontczak-Baniewicz M, Piotrowski P, Czernicki Z. Mechanisms of vascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Physiol Pharmacol* 2006;57(Suppl 11):145–160.
74. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2001; 48: 249-262.
75. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al. Oral nimodipine and cerebral ischemia following subarachnoid haemorrhage. *Brit Clin Pract* 1990; 44: 66-67.

76. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand J-A. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 98: 978-984.
77. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. 'Triple-H' therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 4: 68–76.
78. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN. The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 42: 979–86.
79. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 284–90.
80. Sobey CG, Faraci FM. Subarachnoid haemorrhage: what happens to the cerebral arteries? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:867.
81. Osuka K, Suzuki Y, Watanabe Y, Takayasu M, Yoshida J. Inducible cyclooxygenase expression in canine basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998; 29:1219–22.
82. Shimizu T, Watanabe T, Asano T, Seyama Y, Takakura K. Activation of the arachidonate 5-lipoxygenase pathway in the canine basilar artery after experimental subarachnoidal hemorrhage. *J Neurochem* 1988; 51: 1126–31.
83. Hirashima Y, Endo S, Kurimoto M, Tsukamoto E, Takaku A. Platelet-activating factor and antiphospholipid antibodies in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 1994;128:144–49.
84. Shibata S, Suzuki S, Ohkuma H, Kimura M, Fujita S. Effects of intracisternal methylprednisolone on lipid peroxidation in experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 529–32.
85. Mori T, Nagata K, Town T, Tan J, Matsui T, Asano T. Intracisternal increase of superoxide anion production in a canine subarachnoid hemorrhage model. *Stroke* 2001; 32: 636–42.
86. Kassell NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with

aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg* 1996; 84: 221–28.

87. Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86: 467–74.

88. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg* 1999; 90: 1011–17.

89. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999; 90: 1018–24.

90. Clozel M, Watanabe H. BQ-123, a peptidergic endothelin ETA receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. *Life Sci* 1993; 52: 825-834.

91. Alonso-Galicia M, Hudetz AG, Shen H, Harder DR, Roman RJ. Contribution of 20-HETE to vasodilator actions of nitric oxide in cerebral microcirculation. *Stroke* 1999; 30: 2727-2734.

92. Kehl F, Cambj-Sapunar L, Maier K, et al. 20-HETE contributes to the acute fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage in the rat. *Am J Physiol* 2002;282: H1556-H1565.

93. Bederson JB, Levy AL, Ding W, et al. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 42, 352-362.

94. Sehba FA, Schwartz AY, Breshnew C, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 604-611.

95. Kasuya H, Weir BKA, Nakane M, et al. Nitric oxide synthase and guanylate cyclase levels in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995; 82: 250-255.

96. Hongo K, Kassell NF, Nakagomi T et al. Subarachnoid hemorrhage inhibition of endothelium-derived relaxing factor in rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 1988; 69: 247–53.
97. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO 3rd, Panza JA. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. *Hypertension* 2000; 35: 1237–41.
98. Nishizawa S, Chen D, Yokoyama T, Yokota N, Otha S. Endothelin-1 initiates the development of spasm after subarachnoid haemorrhage through protein kinase C activation, but does not contribute to prolonged vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1409-1415.
99. Sehba FA, Ding WH, Cheresnev I., Bederson JB. Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30:1955-1961.
100. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5.
101. Anggard EE, Botting RM, Vane JR: Endothelins. *Blood Vessels* 1990;27:169-281.
102. Kadel KA, Heistad DD, Faraci FM: Effects of endothelin on blood vessels of the brain and choroid plexus. *Brain Res* 1990;518:78-82.
103. Gaetani P, Rodriguez y Baena R, Grignani G, Spanu G, Pacchiarini L, Paoletti P. Endothelin and aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of subarachnoid cisternal cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:66-72.
104. Zimmermann M, Seifert V. Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. *Neurosurgery* 1998; 43:863.
105. Cosentino F, Katušić ZS. Dose endothelin-1 play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm? *Stroke* 1994;25:904.
106. Baykaner MK. Evidence for the participation of vascular endothelium originated humoral factors to cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 124:135.
107. MacDonald RL, Weir BK. Cerebral vasospasm and free radicals. *Free Radic Biol Med* 1994;16:633.

108. Kwan A-L, Lin C-L, Chang C-Z, et al. Attenuation of SAH-induced cerebral vasospasm by a selective ECE inhibitor. *NeuroReport* 2002; 13: 197-199.
109. Cocks T, Malta E, King SJ, Woods RL, Angus JA. Oxyhemoglobin increases the production of endothelin-1 by endothelial cells in culture. *Eur J Pharmacol* 1991; 196: 177-182.
110. Lin G, MacDonald LR, Marton LS. Hemoglobin increases endothelin-1 in endothelial cells by decreasing nitric oxide. *Biochem Biophys Res Comm* 2001; 280: 824-830.
111. Rap ZM, Chwalbińska-Moneta J. Vasopressin concentration in the blood during short-term intracranial hypertension in cats. *Adv Neurol* 1978; 20: 381-388.
112. Kleindienst A, Hildebrandt G, Kroemer SA, et al. Hypothalamic neuropeptide release after experimental subarachnoid hemorrhage: in vivo microdialysis study. *Acta Neurol Scand* 2004;109: 361-368.
113. Delgado T, Arbab M, Warberg J. The role of vasopressin in acute cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1988; 68: 266-273.
114. Trandafir CC, Nishihashi T, Wang A, et al. Participation of vasopressin in the development of cerebral vasospasm in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 261-266.
115. Spatz M, Stanimirovic D, Bacic F, Uematsu S, McCarron RM. Vasoconstrictive peptides induce endothelin-1 and prostanoids in human cerebrovascular endothelium. *Am J Physiol* 1994;266: C654-C660.
116. Kozniewska E, Szczepańska-Sadowska E. V2-1ike receptors mediate cerebral blood flow increase following vasopressin administration in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 579-585.
117. Katušić ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Vasopressin causes endothelium-dependent relaxations of the canine basilar artery. *Circ Res* 1984; 55: 575-579.
118. Wang X, Zhu C, Zhang G, Lu Y. Changes of endothelin during cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108: 586–90.
119. Juvela S. Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 390–400.

120. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 24-34.
121. Kessler IM, Pacheco YG, Lozzi SP, et al. Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2005; 64 (Suppl 1): 2-5.
122. Ehrenreich H, Lange M, Near KA, Anneser F, Schoeller LA, Schmid R, Winkler PA, Kehrl JH, Schmiedek P, Goebel FD. Long term monitoring of immunoreactive endothelin-1 and endothelin-3 in ventricular cerebrospinal fluid, plasma, and 24-h urine of patients with subarachnoid hemorrhage. *Res Exp Med (Berl)*. 1992;192:257–268.
123. Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1992;77:96–100.
124. Suzuki H, Sato S, Suzuki Y, Takekoshi K, Ishihara N, Shimoda S. Increased endothelin concentration in CSF from patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 1990;81:553–554.
125. Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y, Emori T, Marumo F, Hirakawa K. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1989;2:1402.
126. Seifert V, Loffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg*. 1995;82:55–62.
127. Hamann G, Isenberg E, Strittmatter M, Schimrigk K. Absence of elevation of big endothelin in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;24:383–386.
128. Fujimori A, Yanagisawa M, Saito A, Goto K, Masaki T, Mima T, Takakura K, Shigeno T. Endothelin in plasma and cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1990;336:633.
129. Kawanabe Y, Masaki T, Hashimoto N. Effects of the Ca permeable nonselective cation channel blocker LOE 908 on subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm in the basilar artery in rabbits. *J Neurosurg* 2003; 98: 561–64.

130. Qureshi AI, Sung GY, Suri MA, et al. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 44:967.
131. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 2004; 35:2506.
132. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35:1862.
133. Park KW, Metais C, Dai HB, Comunale ME, Sellke FW. Microvascular Endothelial Dysfunction and its Mechanism in a Rat Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Anesth Analg* 2001;92:990 –6.
134. Cushing, H. I. The control of bleeding in operations for brain tumors: with the description of silver “clips” for the occlusion of vessels inaccessible to the ligature. *Ann Surg* 1911;54: 1-19.
135. Dandy, W.E. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation. *Ann Surg* 1938;107: 654-659.
136. Guglielmi, G., Vinuela, F., Sepetka, I. and Macellari, V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991;75: 1-7.
137. Guglielmi, G., Vinuela, F., Dion, J. and Duckwiler, G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991; 75: 8-14.
138. Mueller OM, Schlamann M, Mueller D, Sandalcioglu IE, Forsting M, Sure U. Intracranial aneurysms: optimized diagnostic tools call for thorough interdisciplinary treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 Sep;4(5):267-79.
139. Wanke, I., Doerfler, A., Dietrich, U., Egelhof, T., Schoch, B., Stolke, D. et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23: 756-761.
140. Hoh, B.L., Topcuoglu, M.A., Singhal, A.B., Pryor, J.C., Rabinov, J.D., Rordorf, G.A. et al. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on

cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004;55: 779-786.

141. van der Schaaf, I., Algra, A., Wermer, M., Molyneux, A., Clarke, M., van Gijn, J. et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003085.

142. Sandalcioglu, I.E., Wanke, I., Schoch, B., Gasser, T., Regel, J.P., Doerfler, A. et al. Endovascularly or surgically treated vertebral artery and posterior inferior cerebellar artery aneurysms: clinical analysis and results. *Zentralbl Neurochir* 2005; 66: 9-16.

143. Taha, M.M., Nakahara, I., Higashi, T., Iwamuro, Y., Iwaasa, M., Watanabe, Y. et al. (2006) Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with shortterm outcome. *Surg Neurol* 66: 277-284.

144. Lanzino, G., Fraser, K., Kanaan, Y. and Wagenbach, A. Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complementary therapies. *J Neurosurg* 2006;104: 344-349.

145. Fraser, J.F., Riina, H., Mitra, N., Gobin, Y.P., Simon, A.S. and Stieg, P.E. Treatment of ruptured intracranial aneurysms: looking to the past to register the future. *Neurosurgery* 2006;59: 1157-1166.

146. de Oliveira, J.G., Beck, J., Ulrich, C., Rathert, J., Raabe, A. and Seifert, V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2007; 30: 22-30.

147. Klompenhouwer, E.G., Dings, J.T., van Oostenbrugge, R.J., Oei, S., Wilmink, J.T. and van Zwam, W.H. Single-center experience of surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 570- 575.

148. Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J. et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002;11: 304-314.

149. Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M. et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8: 427-433.
150. Kassell, N.F. and Torner, J.C. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1983;13: 479-481.
151. Seifert, V., Stolke, D. and Trost, H.A. Timing of aneurysm surgery. Comparison of results of early and delayed surgical intervention. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;237: 291-297.
152. Uhl E, Lehmborg J, Steiger H-J, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurg* 2003; 52: 1307-1317.
153. Pennings FA, Bouma GJ, Ince C. Direct observation of the human cerebral microcirculation during aneurysm surgery reveals increased arteriolar contractility. *Stroke* 2004; 35: 1284-1288.
154. De Devene C, Van Aken J, Decruyenaere J, Struys M, Colardyn F. Jugular bulb oximetry: review on a cerebral monitoring technique *Acta Anaesthesiol Belg* 1998; 49(1):21-31.
155. Heran NS, Hentschel SJ, Toyota BD. Jugular bulb oximetry for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 2004 Feb; 31 (1): 80-6.
156. Schaffranietz L, Heinke W. The effect of different ventilation regimens on jugular venous oxygen saturation in elective neurosurgical patients. *Neurol Res* 1998; 20 Suppl 1:S66-70.
157. Schuster HP. Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation.* 1984;11:141-6.
158. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest.* 1991;99:956-62.
159. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992;20:80-93.

160. Anderson CT Jr, Westgard JO, Schlimgen K, Birnbaum ML. Contribution of arterial blood lactate measurement to the care of critically ill patients. *Am J Clin Pathol* 1977 68:63-7.
161. Fandino J, Stocker R, Prokop S, Trentz O, Inhof HG. Cerebral oxigenation and systemic trauma related factors determining neurological outcome after brain injury. *J Clin Neurosci*. 2000 May; 7 (3): 226-33.
162. Thiagarajan A, Goverdhan PD, Chari P, Somasunderam K, Holzschuh M, Bein T, Kallenbach B, Taeger K. The effect of hyperventilation and hyperoxia on cerebral venous oxygen saturation in patients with traumatic brain injury. *Anest Analg* 1998 Oct;87(4):850-3.
163. Nylen K, Csajbok LZ, Ost M, Rashid A, Karlsson JE, et al. CSF neurofilament correlates with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett* 2006;404: 132–136.
164. Nylen K, Csajbok LZ, Ost M, Rashid A, Blennow K, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1489–1494.
165. Petzold A, Keir G, Kay A, Kerr M, Thompson EJ Axonal damage and outcome in subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:753–759.
166. Lewis SB, Wolper RA, Miralia L, Yang C, Shaw G Detection of phosphorylated NF-H in the cerebrospinal fluid and blood of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28: 1261–1271.
167. Lewis SB, Velat GJ, Miralia L, Papa L, Aikman JM, et al. Alpha-II spectrin breakdown products in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel biomarker of proteolytic injury. *J Neurosurg* (2007;107: 792–796.
168. Lewis SB, Wolper R, Chi Y-Y, Miralia L, Wang Y, et al. Identification and preliminary characterization of ubiquitin C terminal hydrolase 1 (UCHL1) as a biomarker of neuronal loss in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Res* 2010; 88: 1475–1484.
169. Lad SP, Hegen H, Gupta G, Deisenhammer F, Steinberg GK Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(1):30-41.

170. Siman R, Giovannone N, Toraskar N, Frangos S, Stein SC, Levine JM, Kumar MA. Evidence that a panel of neurodegeneration biomarkers predicts vasospasm, infarction, and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*. 2011;6(12).
171. Siman R, McIntosh TK, Soltesz KM, Chen Z, Neumar RW, Roberts VL . Proteins released from degenerating neurons are surrogate markers for acute brain damage in the rat. *Neurobiol. Dis* 2004;16: 311–320.
172. Moussouttas M, Huynh TT, Khoury J, Lai EW, Dombrowski K, Pello S, Pacak K. Cerebrospinal fluid catecholamine levels as predictors of outcome in subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(2):173-81.
173. Ziv I, Fleminger G, Dyaldetti R, Achiron A, Melamed E, Sokolovsky M. Increased plasma endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:1014-1016.
174. Kraus GE, Bucholz RD, Yoon KW, Knueffer MM, Smith KR. Cerebrospinal fluid endothelin-1 and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: A clinical study and literature review. *Surg Neurol* 1991;35:20-29.
175. Yamaji T, Johshita H, Ishibashi M, Takaku F, Ohno H, Suzuki N, Matsumoto H, Fujino M: Endothelin family in human plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1611-1615.
176. Mascia L, Fedorko L, Stewart DJ, Mohamed F, terBrugge K, Ranieri VM, Wallace MC. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:1185–1190.
177. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery* 1968 Jan; 28(1):14-20.
178. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 1974; 2:81.84.
179. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;34:45-55.
180. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28:253-68.

181. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480–484.
182. Rankin L. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2:200 –215.
183. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19:604–607.
184. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007 Mar;38(3):1091-6.
185. 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; discussion 1247–1248.
186. Nolan CP, Macdonald RL. Can angiographic vasospasm be used as a surrogate marker in evaluating therapeutic interventions for cerebral vasospasm? *Neurosurg Focus.* 2006;21:E1.
187. Morris, Z., Whiteley, W.N., Longstreth Jr, W.T., Weber, F., Lee, Y.C., Tsushima, Y. et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339: b3016.
188. Inagawa, T. Incidence and risk factors for multiple intracranial saccular aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage in Izumo City. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 1623-1630.
189. Lai, H.P., Cheng, K.M., Yu, S.C., Au Yeung, K.M., Cheung, Y.L., Chan, C.M. et al. Size, location, and multiplicity of ruptured intracranial aneurysms in the Hong Kong Chinese population with subarachnoid haemorrhage. *Hong Kong Med J* 2009;15: 262-266.
190. Kaminogo, M., Yonekura, M. and Shibata, S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003;34: 16-21.
191. Stehbens WE. Aneurysms and anatomical variation of cerebral arteries. *Arch Pathol* 1963;75:45.
192. Thrift AG, Dewey HM, Macdonnell RA, et al. Incidence of the major stroke

subtypes: initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001;32:1732–8.

193. ACROSS study. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand. *Stroke* 2000;31:1843–50.

194. Lavados PM, Sacks C, Prina L, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005;365:2206–15.

195. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, et al. A prospective communitybased study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998;29:2501–6.

196. Tsiskaridze A, Djibuti M, van Melle G, et al. Stroke incidence and 30-day casefatality in a suburb of Tbilisi. Results of the first prospective population-based study in Georgia. *Stroke* 2004;35:2523–8.

197. Di Carlo A, Inzitari D, Galati F, et al. A prospective community-based study of stroke in Southern Italy: The Vibo Valentia Incidence of Stroke Study (VISS). Methodology, incidence and case fatality at 28 days, 3 and 12 months. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:410–17.

198. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, et al. Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy. First-year results of a community-based study. *Stroke* 1995;26:1787–93.

199. Inagawa T, Takechi A, Yahara K, et al. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part 1: Incidence and seasonal and diurnal variations. *J Neurosurg* 2000;93:958–66.

200. Khan FA, Engstrom G, Jerntorp I, et al. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiology* 2005;24:26–31.

201. Jerntrop P, Berglund G. Stroke registry in Malmo, Sweden. *Stroke* 1992;23:357–61.

202. Anderson CS, Jamrozik KD, Burvill PW, et al. Determining the incidence of different subtypes of stroke: results from the Perth community stroke study 1989–1990. *Med J Aust* 1993;158:85–9.

203. Herman B, Leyten AC, van Luijk JH, et al. Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands. The population-based stroke incidence register: 2.

Incidence, initial clinical picture and medical care, and three-week case fatality. *Stroke* 1982;13:629–34.

204. Tanaka H, Ueda Y, Date C. Incidence of stroke in Shibata, Japan: 1976–1978. *Stroke* 1981;12:460–6.

205. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA*. 1999;282:36–39.

206. Yue NC, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, Poirier VC. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997; 202:41–46.

207. Baumgart D, Egelhof T. Preventive whole-body screening encompassing modern imaging using magnetic resonance tomography. *Herz*. 2007;32:387–394.

208. Weber F, Knopf H. Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *J Neurol Sci*. 2006;240:81–84.

209. Héman LM, Jongen LM, van der Worp HB, Rinkel GJ, Hendrikse J. Incidental intracranial aneurysms in patients with internal carotid artery stenosis: a CT angiography study and a metaanalysis. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1341.

210. Greenberg MS. SAH and aneurysms. In: Greenberg MS, ed. *Handbook of Neurosurgery*, 5th Edn. New York: Thieme Medical, 2000; 754–803.

211. Bracard S, Anxionnat R, Picard L. Current diagnostic modalities for intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006 Aug;16(3):397-411.

212. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, et al. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:1404–10.

213. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925–33.

214. Vibo R, Korv J, Roose M. The Third Stroke Registry in Tartu, Estonia: decline of stroke incidence and 28-day case-fatality rate since 1991. *Stroke* 2005;36:2544–8.

215. Pajunen P, Paakkonen R, Hamalainen H, et al. Trends in fatal and nonfatal strokes among persons aged 35 to . or = 85 years during 1991–2002 in Finland. *Stroke* 2005;36:244–8.
216. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i u svijetu. *Medicus* 16 2007 137-145.
217. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 2006; 333: 235–40.
218. Szmuda T, Słoniewski P, Dzierżanowski J, Rut M. Predictors of postoperative mortality in ruptured aneurysms of internal carotid artery. *Neurol Neurochir Pol.* 2011;45(6):543-55.
219. Bonilha L, Marques EL, Carelli EF, Fernandes YB, Cardoso AC, Maldaum MV, Borges G. Risk factors and outcome in 100 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001 Sep;59(3-B):676-80.
220. McLaughlin N, Bojanowski MW. Aneurysmal surgery in the presence of angiographic vasospasm: an outcome assessment. *Can J Neurol Sci.* 2006 May;33(2):181-8.
221. Varma A, Mehta VS, Singh VP, Patir R. Role of emergency surgery to reduce mortality from rebleed in patients with aneurysmal SAH. *Neurol India* 2000;48:56-62.
222. Lamb JN, Crocker M, Tait MJ, Anthony Bell B, Papadopoulos MC. Delays in treating patients with good grade subarachnoid haemorrhage in London. *Br J Neurosurg.* 2011 Apr;25(2):243-8.
223. Dalbayrak S, Altas M, Arslan R. The effects of timing of aneurysm surgery on vasospasm and mortality in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(4):317-20.
224. 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.
225. 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.
226. 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.

227. Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr: Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology* 1987, 37:1586-1591.

228. Wartenberg KE, Schmidt M, Fernandez A, Frontera JA, Claassen J, Ostapkovich ND, Badjatia N, Palestrant D, Parra A, Mayer SA: Multiterritorial symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: predictors, associated complications, and impact on outcome. In *International Stroke Conference: Feb 7- 9, 2007; San Francisco. San Francisco, CA; 2007.*

229. Keyrouz SG, Diringner MN: Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Critical Care* 2007, 11:220.

230. B M Saciri, N Kos. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: outcomes of early rehabilitation after surgical repair of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:334–337.

231. Hashemi SM, Golchin N, Nejad EA, Noormohamadi S. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Med Iran.* 2011;49(7):420-4.

232. Ross N, Hutchinson PJ, Seeley H, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for supratentorial aneurysmal subarachnoid haemorrhage: report of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Apr;72(4):480-4.

233. Keränen T, Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M. Late epilepsy after aneurysm operations. *Neurosurgery* 1985; 17:897.

234. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992; 33:495.

235. Olafsson E, Gudmundsson G, Hauser WA. Risk of epilepsy in long-term survivors of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 2000; 41:1201.

236. Kramer A, Fletcher J (2009) Do endothelin receptor antagonists prevent delayed neurological deficits and poor outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage?: a meta-analysis. *Stroke* 40: 3403–3406.

237. Whittle BJR, Moncada S: The endothelin explosion: A pathophysiology reality or a biological curiosity? *Circulation* 1990;81: 2022-2025.

238. Schuller M, Stetter R, Skrabal S, Missbichler A, Woloszczuk W, Hartter E: Radioimmunoassay of immunoreactive C-terminal big endothelin. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:147-150.
239. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery* 2005; 56: 633–54.
240. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* (2009) 51:813–819.
241. Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD (2006) Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg Focus* 2006;21:E2.
242. Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, Lau BC, Chaudhary S, Liu S, Yu M, Fitch M, Chien JD, Higashida RT, Ko NU Visual grading system for vasospasm based on perfusion ct imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion ct. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:163–170.
243. Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, Sindel T, Tuncer R. CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology* 2009;51:85–93.
244. Binaghi S, Colleoni ML, Maeder P, Uske A, Regli L, Dehdashti AR, Schnyder P, Meuli R CT angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:750–758.
245. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion ct and ct angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:26–34.
246. Weidauer S, Vatter H, Beck J, Raabe A, Lanfermann H, Seifert V, Zanella F. Focal laminar cortical infarcts following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 2008;50:1–8.

247. Ng WH, Moochhala S, Yeo TT, Ong PL, Ng PY Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated level in cerebrospinal fluid and their implications. *Neurosurgery* 2001;49:622–626 discussion 626–627.

248. Romano JG, Rabinstein AA, Arheart KL, Nathan S, Campo-Bustillo I, Koch S, Forteza AM. Microemboli in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 2008;18:396–401.

249. Vergouwen MDI. Effect of Endothelin-Receptor Antagonists on Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Remains Unclear. *Stroke*. 2009;40:e714.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. veljače 1965. godine. Osnovnu i srednju školu pohađala sam i završila u Jelsi na otoku Hvaru. Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1988. godine. Nakon provedenog obaveznog liječničkog staža u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, položila sam stručni ispit u DZ Centar 1990. godine. Završila sam postdiplomski studij iz Kliničke farmakologije 1994. Radila sam u svojstvu liječnika opće medicine u Domu zdravlja u Ivanić Gradu i u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć u Zagrebu. Započela sam specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u Kliničkom bolničkom centru Zagreb 1996. godine, a specijalistički ispit sam položila 2000. godine. Od tada radim u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških bolesnika. Započela sam užu specijalizaciju iz intenzivne medicine 2005. godine, a subspecijalistički ispit položila sam 2008. godine. Na osnovu stečenih uvjeta priznat mi je status specijaliste hitne medicine 2011. godine. Završila sam i poslijediplomski doktorski studij "Biomedicina i zdravstvo".