

# Komplikacije subarahnoidalnog krvarenja

---

Šarić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:252567>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Šarić**

**Komplikacije subarahnoidalnog krvarenja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Zdravke Poljaković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA:

CSF (engl. *cerebrospinal fluid*) - cerebrospinalna tekućina / likvor

CT (engl. *computed tomography*) - kompjuterizirana tomografija

CTA (engl. *computed tomography angiography*) - kompjuterizirana tomografska angiografija

DCI (engl. *delayed cerebral ischemia*) - odgođena cerebralna ishemija

DSA (engl. *digital subtraction angiography*) - digitalna suptrakcijska angiografija

ECG (engl. *electrocardiogram*) - elektrokardiogram

EEG (engl. *electroencephalogram*) - elektroencefalogram

EVD (engl. *external ventricular drainage*) - vanjska ventrikularna drenaža

FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) - potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji

GCS (engl. *Glasgow Coma Scale*) – Glasgow koma klasifikacija

IVH (engl. *intraventricular hemorrhage*) - intraventrikularno krvarenje

MR (engl. *magnetic resonance*) - magnetska rezonancija

SAH (engl. *subarachnoid hemorrhage*) - subarahnoidalno krvarenje

TCD (engl. *transcranial doppler*) - transkranijски dopler

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b> .....	<b>I</b>
<b>2. SUMMARY</b> .....	<b>II</b>
<b>3. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>4. Osnove patofiziologije subarahnoidalnog krvarenja</b> .....	<b>2</b>
<b>5. Dijagnostički i terapijski algoritam subarahnoidalnog krvarenja</b> .....	<b>5</b>
<b>6. Neurološke komplikacije subarahnoidalnog krvarenja</b> .....	<b>7</b>
<b>6.1 Ponovno krvarenje</b> .....	<b>7</b>
<b>6.2 Hidrocefalus</b> .....	<b>8</b>
<b>6.3 Vazospazam</b> .....	<b>10</b>
<b>6.4 Odgođena cerebralna ishemija</b> .....	<b>11</b>
<b>6.5 Epileptički napadaji</b> .....	<b>12</b>
<b>6.6 Povišeni intrakranijalni tlak</b> .....	<b>13</b>
<b>7. Sistemske komplikacije subarahnoidalnog krvarenja</b> .....	<b>14</b>
<b>7.1 Plućne komplikacije</b> .....	<b>14</b>
7.1.1 Plućni edem.....	14
7.1.2 Pneumonija .....	14
<b>7.2 Srčane komplikacije</b> .....	<b>15</b>
7.2.1 Promjene u EKG-u.....	15
7.2.2 Disfunkcija lijevog ventrikula.....	15
7.2.3 Povišene vrijednosti srčanih enzima .....	15
<b>7.3 Bubrežna disfunkcija</b> .....	<b>16</b>
<b>7.4 Jetrena disfunkcija</b> .....	<b>16</b>
<b>7.5 Poremećaji elektrolita i hiperglicemija</b> .....	<b>16</b>
7.5.1 Hiperglicemija.....	16
7.5.2 Hiponatrijemija .....	16
7.5.3 Hipokalemija.....	17
7.5.4 Hipomagnezijemija .....	17
7.5.5 Hiperpermagnezijemija.....	17
<b>7.6 Hematološki poremećaji</b> .....	<b>18</b>
7.6.1 Anemija.....	18
7.6.2 Poremećaj trombocita .....	18
<b>8. Prognoza i ishodi liječenja subarahnoidalnog krvarenja</b> .....	<b>19</b>
<b>9. Zaključak</b> .....	<b>21</b>

<i>10. Zahvale</i> .....	22
<i>11. Literatura</i> .....	23
<i>12. Životopis</i> .....	26

# 1. SAŽETAK

## Komplikacije subarahnoidalnog krvarenja

Tea Šarić

Subarahnoidalno je krvarenje životno-ugrožavajuće stanje. Predstavlja ekstrasvazaciju krvi u subarahnoidalni prostor, između ovojnica pia mater i arahnoida. To je treći najčešći tip cerebrovaskularnog infarkta. Otprilike četvrtina pacijenata sa subarahnoidalnim krvarenjem umire prije dolaska u bolnicu. Najčešće nastaje zbog puknuća intrakranijalne aneurizme ili zbog traume glave. Najčešći simptom je naglo nastala eksplozivna glavobolja, koju pacijenti često opisuju kao najgoru glavobolju svog života. Pacijenti se mogu prezentirati i prolaznim ili trajnim poremećajem svijesti, žarišnim neurološkim poremećajima kao što su paraliza i pareza kranijalnih živaca, mučninom i povraćanjem. U neurološkom statusu čest nalaz je meningizam. Dijagnoza se postavlja uz pomoć kompjutorizirane tomografije ili lumbalne punkcije. Liječenje se provodi endovaskularnim postavljanjem zavojnice ili neurokirurški klipsama. Kirurška metoda izvodi se postavljanjem metalnih klipsi na vrat aneurizme čime se aneurizma isključuje iz cirkulacije. Endovaskularnom tehnikom operater postavlja tanku i savitljivu žicu u aneurizmu uz pomoć katetera. Žica se savija unutar aneurizme i tako ju odvaja od cirkulacije. Postavljanje klipsi povezano je s većom učestalošću okluzije aneurizme i nižom incidencijom rekurentnih aneurizmi, dok je postavljanje zavojnice povezano s nižim morbiditetom, mortalitetom i boljom prognozom. Sekundarne komplikacije su: ponovno krvarenje, vazospazam, odgođena cerebralna ishemija, epileptički napadaji, hidrocefalus i povišeni intrakranijalni tlak. Sistemske komplikacije kao što su srčane i plućne komplikacije, elektrolitski poremećaji i tromboembolije, se često događaju te mogu utjecati na prognozu.

Ključne riječi: subarahnoidalno, krvarenje, glavobolja, aneurizma, komplikacije

## 2. SUMMARY

### Complications of subarachnoid hemorrhage

Tea Šarić

Subarachnoid hemorrhage is a life-threatening condition. It refers to extravasation of blood into the subarachnoid space between the pial and arachnoid membranes. It is the third most common subtype of stroke. Approximately a quarter of patients with SAH die before hospital admission. It usually results from rupture of an intracranial aneurysm or by head trauma. The most common symptom is a sudden onset explosive headache, which patients often describe as the worst headache of their life. Patients can also present with transient or prolonged unconsciousness, focal neurological deficits including cranial nerve palsies and paresis, nausea and vomiting. By clinical exam, meningismus can be usually found. Diagnosis is made by a CT scan of the head or by lumbar puncture. Treatment options include endovascular coiling or neurosurgical clipping. Surgical clipping is a way to treat an aneurysm by placing a small metal clip across the neck of the aneurysm which excludes it from the circulation. With endovascular coiling, the interventionalist feeds a soft, flexible wire into the aneurysm via a catheter. The wire coils inside the aneurysm and seals off the aneurysm from the artery. Clipping is associated with a higher rate of occlusion of the aneurysm and lower rates of residual and recurrent aneurysms, whereas coiling is associated with lower morbidity and mortality and a better postoperative course. Secondary complications include: rebleeding, vasospasm, delayed cerebral ischemia, seizures, hydrocephalus and increased intracranial pressure. Systemic complications such as cardiac and pulmonary issues, electrolyte abnormalities and thromboembolism frequently happen and may have an impact upon prognosis.

Key words: subarachnoid, hemorrhage, headache, aneurysm, complications



### 3. Uvod

Subarahnoidalno krvarenje (SAH) se definira se kao prisustvo krvi u subarahnoidalnom prostoru, između paučinaste (arahnoideae) i meke (piaie) moždane ovojnice (1). SAH je vrsta cerebrovaskularnog infarkta koji unatoč sve boljim metodama zbrinjavanja pacijenata i dalje predstavlja jedan od vodećih uzroka smrtnosti i neurološke invalidnosti u svijetu (2). Incidencija SAH-a je 2-20/100 000, a mortalitet trideset dana od početka krvarenja je 18% do 40% (3) (4). Incidencija subarahnoidalnog krvarenja je posljednjih desetljeća u padu, što je vjerojatno povezano s promjenama načina života. (5). Osobe s povećanim rizikom razvoja SAH-a su osobe starije od pedeset godina, ženskog spola, koje već imaju dijagnosticirane moždane aneurizme ili preboljeli SAH u vlastitoj ili obiteljskoj anamnezi te osobe s određenim genetičkim sindromima (autosomno dominantna bolest policističnih bubrega i Ehlers-Danlos sindrom tip 4) (6). Prosječna dob bolesnika s rupturom aneurizme je 55 godina što je znatno niža dob od prosječne dobi osoba s drugim tipovima moždanog udara (8). Bihevioralni rizični čimbenici za razvoj SAH-a su: hipertenzija, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, korištenje simpatomimetičkih lijekova (6). Simptomi subarahnoidalnog krvarenja su naglo nastala vrlo jaka glavobolja, poremećaj svijesti, znakovi povišenog intrakranijskog tlaka, ukočeni ili bolni vrat, povraćanje, fokalni neurološki znakovi te epileptički napadaji. Polovica pacijenata sa SAH-om prezentira se s eksplozivnom, „najjačom glavoboljom u životu“ kao jedinim simptomom. Gubitak svijesti simptom je koji se javlja u 26 – 53% pacijenata sa aneurizmatiskim SAH-om (5). Porast intrakranijalnog tlaka je zbog nastanka hematoma kod rupture arterija brži, te se ti pacijenti češće prezentiraju s poremećajem svijesti i glavoboljom (7). Dijagnoza se postavlja uz pomoć kompjutorizirane tomografije i cerebralne angiografije. Liječenje može biti kirurško ili endovaskularno (1). SAH može imati neurološke ali i ekstracerebralne komplikacije. Najčešće cerebralne komplikacije su: ponovno krvarenje aneurizme, hidrocefalus, epileptički napadaji, odgođena cerebralna ishemija i vazospazam arterija (2).

## 4. Osnove patofiziologije subarahnoidalnog krvarenja

Subarahnoidalno krvarenje (SAH) definira se kao prisustvo krvi u subarahnoidalnom prostoru, između paučinaste (arahnoideae) i meke (piae) moždane ovojnice (1). Razlikujemo traumatsko i spontano subarahnoidalno krvarenje. Traumatsko subarahnoidalno krvarenje najčešće nastaje kao posljedica traumatske lezije subarahnoidalnih vena. Spontano subarahnoidalno krvarenje najčešće je uzrokovano aneurizmom (75 - 80 %) i arteriovenskom malformacijom (4 – 5 %).

Aneurizme su lokalna proširenja arterija koja su uzrokovana promjenama arterijske stijenke i hemodinamskim čimbenicima. Najčešće rupturiraju aneurizme unutarnje karotidne arterije, prednje komunikantne ili srednje cerebralne arterije. Ostali rjeđi uzroci spontanog SAH-a su: vaskulitisi i vaskulopatije, tumori mozga, disekcija karotidne ili vertebralne arterije, ruptura malih kortikalnih arterija, tromboza venskih sinusa, spinalne arteriovenske malformacije, infarkt hipofize, koagulacijski poremećaji, jatrogeni uzroci, predoziranje opijatima te nepoznati uzroci (14 – 22 %) (1). Kada se dogodi ruptura aneurizme, krv se nakuplja u subarahnoidalnom prostoru te to dovodi do naglog porasta intrakranijalnog tlaka. Porast tlaka ugrožava cerebralnu perfuziju i dovodi do globalne ishemije. Posljedica nastale ishemije je gubitak svijesti koji se događa u 50% pacijenata. Samo krvarenje mehanički uzrokuje oštećenje moždanog parenhima te na taj način pridonosi nastanku ishemije (9).

Patogeneza SAH-a rezultat je poremećaja u hemodinamici, sastavu krvi ili stijenci krvnih žila. Rizikni čimbenici za razvoj i rupturu aneurizme su: pušenje, pretjerana konzumacija alkohola, hipertenzija i starija životna dob. Dokazano je da se neposredno nakon početka krvarenja aktiviraju upalno regulatorne stanice kao što su astrociti i mikroglija. Te stanice ulaze u subarahnoidalni prostor i uzrokuju vazokonstrikciju, meningitis i edem (10). Patofiziologija SAH-a može se podijeliti na dvije faze. Prva faza obuhvaća promjene koje se događaju u prva tri dana i koje izazivaju ranu ozljedu mozga. Glavni slikovni znak ove komplikacije je globalni cerebralni edem. Potencijalni mehanizmi nastanka su: upala, cerebralni metabolički poremećaj, aktivacija trombocita i kortikalno širenje depolarizacije. Pacijenti s ovom komplikacijom imaju dvostruko veće šanse za lošiji ishod (5).

Druga faza je faza odgođene cerebralne ishemije koja obično započinje nakon trećeg dana krvarenja. Vrhunac incidencije ovih promjena je nakon 6-8. dana te se one obično povuku nakon 12-14 dana (11) (12). Ekstravazacija krvi u subarahnoidalni prostor uzrokuje jaku glavobolju i porast intrakranijalnog tlaka. Intrakranijski tlak može se povisiti do vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka ili biti još i viši. Vrijednost intrakranijalnog tlaka se najčešće snizi za 10 - 15 minuta, ali može i ostati povišena (13) (14). Povišeni intrakranijalni tlak uzrokuje značajno smanjenje cerebralnog protoka. Nakon SAH-a često postoji poremećaj cerebralne autoregulacije što značajno utječe na poremećaje cerebralnog protoka i smatra se prognostičkim čimbenikom odgođene cerebralne ishemije i loše prognoze pacijenata (15). Narušeni cerebralni protok može uzrokovati prolaznu globalnu ili fokalnu ishemiju (16). Ishemija potiče apoptozu neurona, astrocita i vaskularnih stanica. Hipoksija aktivira upalnu reakciju i sustav koagulacije (17). Nagli porast intrakranijskog tlaka s mogućom hernijacijom i oštećenjem moždanog tkiva pridonosi patologiji SAH-a. Odgođena cerebralna ishemija nastaje zbog kombinacije mikrovaskularne disfunkcije, tromboze cerebralnih krvnih žila (posebno kortikalnih), upalnih reakcija, ishemije i kortikalnog širenja depolarizacije. Ona može biti prolazna ili progredirati u cerebrovaskularni infarkt (8). Čak polovica pacijenata sa SAH-om ima neurološki deficit uzrokovan odgođenom cerebralnom ishemijom (18). Ishemijsko oštećenje često je povezano uz vazospazam arterija, ali može nastati i bez vazospazma (19). Razvoj vazospazma povezan je s količinom krvi u subarahnoidalnom prostoru zbog dokazanog učinka razradnih produkata krvnih stanica, kao što su produkti oksidacije bilirubina, na spazam arterija (20) (21). Drugi faktori kao što su natekli astrocitni završeci, suženje pericita i cerebralni edem mogu također djelovati na suženje krvnih žila (22). Mikrotromboze se vide u 30-70% pacijenata sa SAH-om, nastaju oko drugog dana krvarenja i rezultat su aktivacije koagulacijskog sustava, agregacije trombocita, suženja lumena arteriola i kapilara, cerebralnog edema i upalnih procesa (23) (24). Pretpostavlja se da upala ima ključnu ulogu u patofiziologiji SAH-a i nastanku sekundarnih komplikacija kao što su vazospazam, rana ozljeda mozga i mikrotromboze. Sistemske markere upale kao što je C-reaktivni protein (CRP) mogu biti povišeni i tada su povezani s lošim kliničkim ishodom. Nažalost nisu se postigli zadovoljavajući rezultati kod pokušaja liječenja pacijenata s antiupalnom terapijom. Iznimka je primjena steroida koja je poboljšala ishod liječenja, ali nije imala utjecaj na razvoj vazospazma niti odgođene cerebralne ishemije (8). Tijekom SAH-a dolazi

do intracerebralne akumulacije leukocita, upalnih citokina (IL-6, TNF $\alpha$ ), aksonalnog i neuronalnog oštećenja i povećanog nakupljanja prekursora amiloidnog proteina.

Veza između nastanka rane ozljede mozga i odgođene cerebralne ishemije još nije dovoljno istražena, ali pretpostavlja se da rana ozljeda mozga potiče upalu, apoptozu i metaboličke promjene i na taj način uzrokuje odgođenu cerebralnu ishemiju. To bi značilo da bi se adekvatnim liječenjem rane cerebralne ozljede moglo prevenirati nastanak odgođene ishemije te da terapija za odgođenu ishemiju mora biti usmjerena i na ranu ozljedu (8).

## 5. Dijagnostički i terapijski algoritam subarahnoidalnog krvarenja

Zlatni standard za dijagnozu SAH-a je kompjutorizirana tomografija glave. U slučaju da pacijenti imaju simptome koji upućuju na SAH te negativni nalaz CT-a, radi se lumbalna punkcija. Osjetljivost CT-a ovisi o vremenu proteklom od pojave simptoma. Ako se CT glave napravi unutar prvih šest sati od nastupa jake glavobolje, njegova je osjetljivost 98.7% (5). Nakon toga osjetljivost CT-a pada, do sedmog dana od početka krvarenja kada se više CT-om ne može detektirati. CT angiografija je pretraga koja koristi naglo iniciranje jodnog kontrasta u svrhu boljeg prikaza cerebralnog krvotoka. Njezina je osjetljivost 97%, a koristi se i u preoperativnom planiranju radi mogućnosti trodimenzionalnog prikaza. Magnetska rezonancija nije dio standardnog dijagnostičkog algoritma. Prva dva dana krvarenja MRI se ne može koristiti za dijagnozu SAH-a zbog nedovoljne količine methemoglobina. Osjetljivost MRI je bolja nakon četvrtog dana krvarenja te ako se snima FLAIR tehnikom (Fluid-attenuated inversion recovery). MR angiografija može se koristiti u svrhu otkrivanja aneurizmi s osjetljivošću 87%. Koristi se kao test probira za rizičnu skupinu bolesnika. Transkranijски dopler (TCD) je neinvazivna pretraga koja se koristi za mjerenje protoka krvi kroz cerebralne arterije. Posebno je korisna u detekciji vazospazma koji može nastati kao komplikacija SAH-a. Lumbalna punkcija je visoko osjetljiva metoda koja se radi ukoliko se pacijent prezentira sa simptomima karakterističnim za SAH, a inicijalni nalaz CT-a je negativan. Nalaz krvi u likvoru kao dokaz SAH-a prisutan je već nakon 2 – 4 sata od početka krvarenja te kod 40% bolesnika i do četiri tjedna nakon krvarenja. Za otkrivanje izvora krvarenja temeljna je pretraga digitalna suptrakcijska angiografija (DSA) koju koristimo i za određivanje najboljeg načina zbrinjavanja rupturirane aneurizme (7) (1) . U slučaju negativnog nalaza angiografije pretraga se može ponoviti za mjesec dana.

Liječenje pacijenata sa SAH-om provodi se na neurološkoj jedinici za intenzivno liječenje. Prioritet je zbrinjavanje dišnog puta i održavanje stabilnosti kardiovaskularnog sustava. Nakon toga provodi se neurološki pregled i procjenjuje ozbiljnost stanja pacijenta (4). Liječenje SAH-a temelji se na sprječavanju komplikacija kao što su ponovno krvarenje, akutni hidrocefalus, epileptički napadaji, elektrolitski disbalans, duboka venska tromboza, plućna embolija i vazospazam. Osnovni ciljevi terapije su održavanje normalnog cerebralnog protoka te neuroprotekcija. Zadovoljavajući protok se postiže antiagregacijskim lijekovima, održavanjem

normovolemije i normalnog intrakranijskog tlaka. Za neuroprotekciju još uvijek nema dokazano djelotvornih lijekova (1). Prvih tjedan dana od nastupa krvarenja potrebno je monitoriranje pacijenta EKG-om, mjerenje tjelesne temperature te opetovano provođenje neurološkog statusa. Glasgow Coma Scale (GCS) koristi se za procjenjivanje stanja svijesti. Ukoliko je to potrebno tekućina se nadoknađuje venskim putem izotoničnom otopinom uz praćenje vrijednosti elektrolita. Sistolički krvni tlak održava se na vrijednostima do 160 mmHg prije zbrinjavanja rupturirane aneurizme, a kasnije i do 200 mmHg (25). Liječenje rupturirane aneurizme može biti kirurško “clipping” ili endovaskularno “coiling”.

Neurokirurška tehnika “clipping” isključuje aneurizmu iz cerebralne cirkulacije postavljanjem metalnog klipa na vrat aneurizme ili koristi različite materijale kako bi se učvrstila stijenka aneurizme. Neki od materijala koji se koriste u tu svrhu su: mišić, pamuk, muslin, teflon i fibrinsko ljepilo. Kirurško liječenje se preferira kod mlađih osoba, aneurizma srednje moždane arterije, gigantskih aneurizmi većih od 20 mm i onih manjih od 2 mm te kod nerupturiranih aneurizmi koje komprimiraju kranijalne živce. Razlikujemo rani i kasni kirurški zahvat. Rani kirurški zahvat odnosi se na operacije koje su izvedene do trećeg dana od početka krvarenja. Prednosti ranijeg kirurškog zbrinjavanja su: eliminacija ponovnog krvarenja, uspješniji tretman vazospazma, odstranjivanje spazmogenih čimbenika te manji mortalitet bolesnika. Potencijalne negativne strane su veće oštećenje parenhima mozga koji je u ranoj fazi mekan i time podložniji oštećenju zbog prisutnog edema tkiva te mogućnost razvoja mehaničkog vazospazma zbog pojačane manipulacije. Kasni kirurški zahvat podrazumijeva operaciju nakon desetog dana od početka krvarenja te je povoljniji izbor za pacijente lošeg općeg i neurološkog stanja s teško pristupačnom aneurizmom ili prisutnim vazospazmom.

Endovaskularnom “coiling” tehnikom se postavljanjem zavojnice unutar aneurizme izaziva tromboza aneurizme te je to povoljnija tehnika za starije od 75 godina, osobe s lošijom kliničkom slikom, širinom vrata aneurizme manjom od 5mm, odnosom fundus-vrat  $\geq 2$  te kod kirurški nepristupačnih aneurizmi (1). Incidencija komplikacija kao što su rano ponovno krvarenje, epileptički napadaji i značajno kognitivno propadanje je niža kod ove metode zbrinjavanja. Suprotno tome, rizik od kasnog ponovnog krvarenja je kod ove metode veći. Za razliku od kirurške metode, kojom se u potpunosti obliterira 81% aneurizmi, kod endovaskularne tehnike kompletno se obliterira samo 51% (6).

## 6. Neurološke komplikacije subarahnoidalnog krvarenja

### 6.1 Ponovno krvarenje

Ponovno krvarenje se javlja u 8-23% pacijenata (5). Ono izravno utječe na lošu prognozu pacijenata te čak 80% pacijenata s ovom komplikacijom umire ili postane invalidom. Rizik od ponovnog krvarenja najveći je neposredno nakon početka krvarenja i smanjuje se svakim danom (26). Više od jedne trećine ponovnog krvarenja dogodi se unutar 3 sata, a gotovo polovica unutar 6 sati od pojave simptoma. Ranija pojava krvarenja povezana je s lošijim ishodom (6). Mortalitet osoba kod kojih se ponovno krvarenje očituje unutar prvih 24 sata od nastupa simptoma iznosi čak 70% (9). Glavni rizični čimbenik je hipertenzija sa sistoličkim tlakom višim od 160 mmHg (10). Ostali čimbenici rizika su: klinički lošije inicijalno stanje pacijenta, prisutno intracerebralno ili intraventrikularno krvarenje, veće aneurizme, kasnije zbrinjavanje aneurizme, inicijalni gubitak svijesti, prijašnje sentinel glavobolje (jake glavobolje koje traju duže od jednog sata koje nisu dovele do dijagnoze SAH-a) (6) (5). Kako bi se prevenirala ova komplikacija potrebno je izbjegavati uznemiravanje pacijenta te agitirane pacijente sedirati do razine pospanosti. Sedirani pacijenti moraju i dalje biti dovoljno reaktivni za procjenu neurološkog statusa kako sedacija ne bi prikrila neurološko pogoršanje.

Ova se komplikacija najčešće javlja u prvih 24 sata od početka krvarenja te se iz tog razloga razmatrala opcija kratkoročnog korištenja antifibrinolitike terapije. Primjena antifibrinolitika smanjila je incidenciju ponovnog krvarenja, ali je povećala incidenciju ishemijskih infarkta te stoga nije imala utjecaj na ishod (26). Kod pacijenata s povećanim rizikom od ponovnog krvarenja te s neizbježnim kašnjenjem u obliteraciji aneurizme, razumna je kratkoročna (>72 sata) primjena traneksamične kiseline ili aminokaproične kiseline, kako bi se smanjio rizik od krvarenja (6). Najdjelotvornija prevencija ponovnog krvarenja je zbrinjavanje rupturirane aneurizme. Ponovno krvarenje nakon SAH-a se javlja učestalije nakon kirurškog liječenja nego nakon endovaskularnog zbrinjavanja (26). Barem djelomično ta razlika nastaje zbog dužeg trajanja kirurške tehnike i češćih tehničkih komplikacija kod kirurške tehnike (19%) s obzirom na endovaskularnu (8%) (6). Kod mlađih pacijenata, pacijenata sa većim hematomima ili aneurizmama srednje cerebralne arterije, metoda izbora je kirurško zbrinjavanje aneurizme zbog dugotrajnosti metode, odnosno mogućnosti evakuacije hematoma. Ne postoje istraživanja

koja dokazuju koji je najbolji trenutak za zbrinjavanje rupture aneurizme, unutar prvih 24 sata ili unutar prvih 72 sata, ali preporuka je operaciju izvesti što je ranije moguće (9).

Prije zbrinjavanja aneurizme, ponovno krvarenje pokušava se prevenirati i održavanjem sistoličkog tlaka ispod 160 ili 180mmHg (5). Za smanjenje arterijskog tlaka koriste se titrabilni lijekovi s kratkotrajnim djelovanjem kao što su blokator kalcijevih kanala nikardipin ili antagonist alfa i beta receptora labetalol. Nakon što je aneurizma zbrinuta endovaskularno ili kirurški, arterijski tlak se više ne korigira antihipertenzivima, osim u slučaju hipertenzivne krize (9). Kada god je to moguće ove pacijente trebalo bi se liječiti u visoko specijaliziranim centrima koji zbrinjavaju barem 35 pacijenata sa SAH-om godišnje. Postoje podaci koji dokazuju da je smrtnost obrnuto proporcionalna s godišnjim brojem pacijenata koji se zbrinjavaju u ustanovi. Zabilježeno je smanjenje smrtnosti za 24% za svakih 100 zbrinutih pacijenata (9).

## 6.2 Hidrocefalus

Akutni hidrocefalus je komplikacija koja se javlja u 15-87% pacijenata, a kronični hidrocefalus 8.9-48% pacijenata s aneurizmatiskim SAH-om (6). Hidrocefalus nastaje kao izravna posljedica poremećaja u dinamici cerebrospinalne tekućine (10). U većini slučajeva nastaje zbog opstrukcije Sylvieva akvedukta, četvrte moždane komore ili bazalnih cisterni (4). Zahvaćenost četvrtog ventrikula krvarenjem predstavlja loš prognostički znak (5).

Razlikujemo rani (unutar prva tri dana) i kasni (nakon nekoliko tjedana) hidrocefalus. Kasni hidrocefalus razvije jedna četvrtina pacijenata i povezan je sa starijom dobi, intraventrikularnim krvarenjem, lošijim inicijalnim kliničkim stanjem i ženskim spolom (26). Rizični čimbenici za razvoj ove komplikacije su kasna hospitalizacija i započinjanje liječenja te lošije inicijalno kliničko stanje (4). Incidencija je jednaka kod kirurškog i kod endovaskularnog liječenja rupturirane aneurizme (26). Jedna trećina pacijenata je asimptomatična, a kod ostalih je glavni simptom postupno smanjenje razine svijesti.

Za dijagnozu hidrocefalusa potrebno je napraviti nalaz CT-a glave. Liječenje se provodi opservacijom (24 sata), lumbalnom punkcijom ili vanjskom drenažom. Odluka koja će se metoda



koristiti ovisi o stabilnosti pacijenta i o patologiji kliničkog stanja (10). Polovica pacijenata se spontano oporavi unutar 24 sata (25).

Akutni hidrocefalus liječi se vanjskom ventrikularnom drenažom (external ventricular drainage - EVD) ili lumbalnom drenažom (6). Kada hidrocefalus dovede do poremećaja svijesti, potrebno je napraviti vanjsku drenažu. Čak 30% pacijenata koji se prezentiraju kao SAH lošijeg stupnja nakon vanjske drenaže klasificiraju se kao blaži stupanj SAH-a (9). Vanjska drenaža izvodi se pomoću intraventrikularnog katetera te se nastoji postići vrijednosti tlaka od 10 - 20 mmHg (25). Otkrilo se da drenaža izaziva dodatno krvarenje kod pacijenata koji su na dvojnoj antitrombotičkoj terapiji. Ventrikulitis se javlja kao komplikacija u 25% pacijenata kojima je postavljena ventrikularna drenaža (5). Kod zbrinjavanja lumbalnom drenažom nema povećanog rizika od rekrvarenja. Teorijski pomak tkiva koji može nastati nakon postavljanja lumbalnog drena u bolesnika s vrlo povišenim intrakranijskim tlakom treba uzeti u obzir pri odlučivanju o terapiji. Osobito se to odnosi na pacijente s intraparenhimnim hematomima. Kada se sumnja na opstruktivni hidrocefalus, EVD je metoda izbora. Lumbalna drenaža je povezana s manjim rizikom razvoja vazospazma (6). Postoji određena zabrinutost zbog teorije da drenaža povećava rizik ponovne ruptуре aneurizme kod pacijenata kojima aneurizma prije primjene drenaže nije zbrinuta. Nedavno objavljena metaanaliza otkrila je povezanost između drenaže i ponovnog puknuća aneurizme (18.5% ponovnog krvarenja kod pacijenata s EVD naspram 6.4% kod pacijenata bez postavljenog EVD-a). Prosječno vrijeme pojave rekrvarenja bilo je jedan sat od postavljanja drena. Nije dovoljno istraženo ima li razlika u ishodu između intermitentne i trajne drenaže, ali se trenutno češće primjenjuje intermitenta (9).

Kronični hidrocefalus razvije samo mali broj pacijenata s akutnim hidrocefalusom. Kronični se oblik liječi postavljanjem trajnog ventrikularnog šanta. U randomiziranom kontroliranom istraživanju nije se dokazala povezanost između brzog (<24 sata) ili sporog (96 sati) skidanja s EVD te potrebe za primjenom ventrikularnog šanta. Grupa ispitanika kojima se postupno uklanjao EVD provela je u prosjeku 2.8 dana više na jedinici intenzivnog liječenja te 2.4 dana više u bolnici. Fenestracija lamine terminalis nije smanjila potrebe za postavljanjem ventrikularnog šanta ni incidenciju kroničnog hidrocefalusa te se stoga ne bi trebala rutinski provoditi (6). Nije nađena promjena u incidenciji kroničnog hidrocefalusa kod kirurškog i endovaskularnog liječenja ruptуре aneurizme (6).

### 6.3 Vazospazam

Vazospazam je jedna od najgorih najtežih komplikacija SAH-a. Najčešće se razvija između 5. i 14. dana od početka krvarenja i u tome je periodu incidencija od 70-90%. Glavna komplikacija vazospazma je odgođena cerebralna ishemija, ali ona može nastati i bez prisutnog vazospazma (10). Simptome fokalnih ispada i poremećaja svijesti ima samo 25-50% pacijenata, a trajne posljedice zaostaju kod 50% pacijenata te je zbog toga vrlo važno rano otkrivanje i prevencija. Najčešće nastaje na terminalnim ograncima unutarnje karotidne arterije ili proksimalnim ograncima prednje i srednje moždane arterije. Arterije zahvaćene vazospazmom ne moraju biti u neposrednoj blizini rupturirane aneurizme (25). Samo 50% vazospastičnih velikih arterija uzrokuje neurološke simptome. Veličina arterije zahvaćene vazospazmom je povezana s razvojem simptoma ishemije. Suprotno tome postoje asimptomatični pacijenti s vazospazmom velikih arterija, ali ima i pacijenata s vazospazmom manjih arterija koji razviju simptome pa čak i infarkt. Mogući uzoci ovakvih individualnih razlika su: genetičke i fiziološke razlike u staničnoj toleranciji ishemije, loše razvijena mreža kolaterala te poremećaji mikrocirkulacije (6). Najvjerojatniji mehanizam nastanka vazospazma je smanjena ekspresija vazodilatatora i povećana aktivnost vazokonstriktora kao što je endotelin-1. Razvoju ove komplikacije pridonosi i poremećaj u cerebralnom krvnom protoku te povišenje intrakranijalnog tlaka (10). Zbog snažne povezanosti vazospazma s odgođenom cerebralnom ishemijom provedena su mnoga istraživanja kako bi se otkrio način prevencije razvoja ove komplikacija (27).

Dijagnozu vazospazma postavljamo na temelju kliničkih i radiografskih metoda te fiziološkog monitoriranja. Radiografske metode izbora su digitalna suptrakcijska angiografija i CT angiografija. Pacijenti se kontinuirano nadziru pomoću EEG-a i transkranijuskog doplera (TCD) (25). Na EEG-u se mogu primijetiti pokazatelji ishemije kao što su reducirana varijabilnost alfa aktivnosti, povećana delta aktivnost i pad alfa/delta omjera (28). Smanjena varijabilnost alfa aktivnosti može se detektirati čak dva dana prije pojave simptoma, angiografskog ili TCD nalaza. Znakovi karakteristični za vazospazam na TCD-u su promjene u omjerima brzine protoka pojedinih arterija te visoka brzina protoka ( $>200$  cm/s ). TCD se treba kontinuirano provoditi jer od 2.-5. dana može detektirati vazospazam prije pojave simptoma. Od 5.-12. dana možemo pratiti daljnju progresiju vazospazma te nakon 12. dana možemo vidjeti i

rezoluciju vazospazma (29). Vazospazam uzrokuje smanjenje saturacije krvi kisikom pa za rano otkrivanje ove komplikacije možemo koristiti i mjerenje saturacije kaniliranjem unutarnje jugularne vene. Cerebralna mikrodijaliza je pretraga kojom preko katetera postavljenog u parenhim mozga možemo mjeriti koncentracije tvari nastalih anaerobnim metabolizmom (28).

Nimodipin je blokator kalcijevih kanala koji smanjuje rizik razvoja sekundarne ishemije i lošeg ishoda te se primjenjuje profilaktički kod svih pacijenata sa SAH-om (26). Za liječenje vazospazma koristi se nimodipin u koncentraciji 60 mg oralno svaka 4 sata u trajanju od tri tjedna, a može se primjenjivati i venskim putem (25). Često korištena HHH terapija uključuje hipervolemiju, hemodiluciju i hipertenziju, ali trenutna preporuka za liječenje vazospazma je održavanje normovolemije i umjerene hipertenzije.

#### **6.4 Odgođena cerebralna ishemija**

Odgođena cerebralna ishemija javlja se u 20-30% pacijenata s aneurizmatiskim SAH-om i ima važnu ulogu u konačnom ishodu oporavka (10). Definira se kao pojava fokalnog neurološkog ispada ili smanjenje Glasgow Coma Scale vrijednosti za najmanje 2 boda, koji traje barem jedan sat i ne javlja se odmah nakon okluzije aneurizme te nije posljedica drugih uzroka (infekcije, hidrocefalusa, elektrolitskog poremećaja ili epileptičkog napadaja). Obično se javlja tijekom prva dva tjedna od početka krvarenja (9). Vazospazam velike arterije prije se smatrao primarnim uzrokom ishemije, ali novija istraživanja dokazuju multifaktorijalan i složen mehanizam nastanka (6). Ostali potencijalni uzroci su: mikrotromboza, upala, poremećaj mikrocirkulacije, ishemija i kortikalno širenje depolarizacije (9). Mikrotromboze nastaju zbog razgradnih produkata hemoglobina koji dovode do upale i aktivacije endotelnih stanica, destrukcije kolagena tip 4, hiperaktivacije metaloproteinaze 9. Kortikalno širenje depolarizacije obično uzrokuje vazodilataciju kortikalnih arteriola i hiperemiju, ali nakon SAH-a može uzrokovati vazokonstrukciju, područja cerebralne ishemije i oštećenje moždanog parenhima (9). Neki od rizičnih čimbenika za razvoj ishemije su: lošiji neurološki status pri prijemu, velike količine subarahnoidalnog i ventrikularnog krvarenja, velike aneurizme, pušenje, hiperglicemija, hidrocefalus, dijabetes i ženski spol. Pacijenti sa spontanom SAH-om, ali bez angiografijom

dokazane aneurizme, rijetko razvijaju ovu komplikaciju. Pravovremeno prepoznavanje simptoma i započinjanje terapije je od iznimne važnosti.

Dijagnoza se u većini slučajeva postavlja kliničkim pregledom, ali nekada, pogotovo kod pacijenata s težom kliničkom slikom SAH-a, promjene u kliničkom stanju pacijenata mogu ostati neprepoznate. Kako bi se simptomi ove komplikacije što prije otkrili koristi se serijsko uzimanje neurološkog statusa te procjena vazospazma kao što su transkranijски dopler, CT angiografija ili digitalna suptrakcijska angiografija. Angiografija uz pomoć katetera se može koristiti i za dijagnozu ali i za primjenu terapije vazodilatatorima (10) (5). CT ili MR perfuzijske slikovne metode su osjetljivije metode za prikaz područja slabije perfuzije mozga (10).

Prevenција se do nedavno provodila HHH terapijom koja se sastoji od održavanja hipervolemije, hemodilucije i hipertenzije, kako bi se poboljšala cerebralna perfuzija, ali nije bilo dokaza da se tako poboljšava neurološki ishod te ta terapija može povećati rizik razvoja srčane disfunkcije, plućnog edema i infekcije (9). Novije preporuke su održavanje euvolemije te induciranje hipertenzije. Kod pacijenata s naglo nastalim fokalnim neurološkim simptomima i odgovarajućim lezijama na angiografiji, koji ne reagiraju na HHH terapiju, mogu se primijeniti endovaskularne tehnike liječenja. Endovaskularne intervencije su balon angioplastika za dostupnije lezije te selektivno intrarterijsko ubrizgavanje vazodilatatora za distalne lezije. Najčešće korišteni vazodilatatori su blokatori kalcijevih kanala, ali njihova je mana kratkotrajnost djelovanja (6). U svrhu prevencije nastanka odgođene ishemije koristi se blokator kalcijevih kanala nimodipin u dozi od 60 mg svakih 4 sata, u trajanju od 21 dan. Ova terapija dokazano smanjuje rizik nastanka cerebralnih infarkta, lošeg ishoda i smrti. Unatoč tome nimodipin nema učinak na prevenciju vazospazma. Ako nastane hipotenzija, doza se smanjuje te se koristi 30 mg svakih 2 ili 4 sata.

## **6.5 Epileptički napadaji**

Napadaji slični epileptičkim napadajima javljaju se kao komplikacija SAH-a u 26% pacijenata, ali još nije dokazano je li uzrok epileptički (6). Mogu nastati neposredno nakon puknuća aneurizme, perioperativno (obično predstavlja ponovnu rupturu aneurizme) te kasnije

tijekom oporavka (9). Većinom nastaju u prvih 24 sata i imaju velik utjecaj na ishod liječenja, stoga je adekvatna prevencija i zbrinjavanje od velike važnosti (6). Odgođene napadaje ima 3 % - 7 % bolesnika (30). Neki od otkrivenih rizičnih čimbenika su: veći subduralni hematoma, konzumacija kokaina, veći subarahnoidalni ugrušak, aneurizma srednje cerebralne arterije, ponovno krvarenje, ishemija, hipertenzija i operacijski zahvat na pacijentima starijima od 65 godina (25). Otkriveno je da i metoda zbrinjavanja aneurizme utječe na incidenciju ove komplikacije. Endovaskularno liječenje povezano je s značajno manjom incidencijom napadaja. Značenje napadaja na funkcionalni ishod pacijenata još nije dovoljno istraženo. Dva novija retrospektivna istraživanja dokazala su da nekonvulzivni epileptički status povezan sa značajno lošijim ishodom (6).

Profilaktičko korištenje određenih antiepileptika smanjilo je incidenciju napadaja (4-8%), ali korištenje drugih je pogoršalo kognitivni oporavak. Profilaksa antiepilepticima bi se stoga trebala davati samo rizičnim skupinama te samo kratkotrajno (3-7 dana) (9) (10). Rutinska primjena antikonvulzivne terapije izazvala je nuspojave kod 23% bolesnika. Profilaktička primjena fenitoina povezana je s lošijim kognitivnim ishodom 3 mjeseca nakon SAH-a (6). Fenitoin se treba izbjegavati zbog njegovog učinka na vazospazam, kognitivni oporavak i ishemiju. Levetiracetam se sve češće koristi kao antiepileptik izbora za profilaksu (9).

U slučaju da pacijenti razviju ovu komplikaciju, obavezna je primjena antiepileptika te se ona prestaje uzimati kada prođe period od 3-6 mjeseci bez napadaja. Preporuka je da se pacijenti lošijeg kliničkog stanja kontinuirano monitoriraju EEG-om kako bi se detektirali nekonvulzivni napadaji koji se pojavljuju u 10-20% slučajeva (25). Snažno vazokonstriktorno svojstvo kalcija koristi se u liječenju primjenom njegovog antagonista nimodipina (10).

## **6.6 Povišeni intrakranijalni tlak**

Povišeni intrakranijalni tlak može biti posljedica cerebralnog edema, intraparenhimalnog hematoma, hidrocefalusa ili ponovnog krvarenja aneurizme. Potrebno ga je korigirati podizanjem uzglavlja kreveta, sedacijom, analgezijom, hiperosmolarnom terapijom, održavanjem normalne ventilacije i drenažom cerebrospinalne tekućine. Kod pacijenata refraktornih na navedenu terapiju može se provesti sedacija barbituratima, dekompresivna kraniotomija ili hipotermija (9).

## **7. Sistemske komplikacije subarahnoidalnog krvarenja**

Ekstracerebralne komplikacije SAH-a pojavljuju se u 50% pacijenata i imaju negativan utjecaj na prognozu i ishod liječenja. Plućne su komplikacije najčešća komplikacija SAH-a i najčešći ekstracerebralni uzrok smrti takvih pacijenata. Uzrokuju 50% svih smrti uzrokovanih medicinskim komplikacijama SAH-a. Rano otkrivanje komplikacija i njihovo zbrinjavanje je ključno za bolji ishod liječenja (2) (10).

### **7.1 Plućne komplikacije**

#### **7.1.1 Plućni edem**

Poremećaji oksigenacije prisutni su u 43% do 92% pacijenata sa SAH-om te su najčešće posljedica nastanka plućnog edema. Plućni edem se dijagnosticira u 20% do 25% pacijenata sa SAH-om tijekom prva dva tjedna hospitalizacije. Ta je komplikacija češća kod mlađih pacijenata i loš je prognostički znak. Edem najčešće nastane unutar tjedan dana od početka krvarenja s vrhuncem incidencije trećeg dana.

Plućni edem uzrokovan srčanom disfunkcijom pojavljuje se nekoliko minuta ili sati nakon početka krvarenja. Mehanizam nastanka takvog plućnog edema je posljedica reverzibilne srčane ozljede i smanjene ejekcijske frakcije.

Hidrostatski plućni edem, koji je posljedica hipervolemije i smanjene srčane kontraktilnosti, pojavljuje se oko sedmog dana krvarenja. Visoki tlak uzrokuje poremećaj kapilarnog endotela i alveolarnog epitela te tako povećava permeabilnost alveokapilane membrane (2) (31).

#### **7.1.2 Pneumonija**

Pneumonija je česta komplikacija subarahnoidalnog krvarenja i pojavljuje se u 20%-49% pacijenata. Incidencija je znatno veća kod pacijenata koji su tijekom liječenja bili na mehaničkoj ventilaciji i općenito pacijenata s inicijalno težom kliničkom slikom. Smatra se da i liječenje SAH-a djelomično pridonosi razvoju pneumonije. Barbiturati i hipotermija koji se koriste u svrhu smanjenja povišenog intrakranijalnog tlaka uzrokuju i nuspojavu supresije imunskog odgovora i smanjenja broja leukocita. Ostali čimbenici rizika za razvoj pneumonije su: disfagija, starija dob, muški spol, endovaskularna embolizacija i primjena enteralne prehrane (3).

## 7.2 Srčane komplikacije

Srčane komplikacije koje se javljaju nakon SAH-a uključuju: EKG abnormalnosti, aritmije, infarkt miokarda (sa i bez elevacije ST segmenta), disfunkcija rada lijevog ventrikula, srčani arrest i povišene vrijednosti srčanih enzima. Pacijenti koji su preživjeli SAH te imaju jednu od nabrojanih komplikacija, imaju značajno veći mortalitet i kompliciranije liječenje. Ozljeda miokarda može se dijagnosticirati uz pomoć EKG-a, koronarnom angiografijom, mjerenjem protoka koristeći radiološki obilježene mikrosfere, 2D ehokardiografijom te kontrast ehokardiografijom (2).

### 7.2.1 Promjene u EKG-u

Promjene u EKG-u koje se javljaju kao komplikacija SAH-a su: inverzija T vala, depresija i elevacija ST segmenta, visoki R valovi, prolongacija QT intervala i veliki U valovi. Pretpostavlja se da te promjene nastaju zbog povišenih vrijednosti katekolamina ili elektrolitskog disbalansa i predstavljaju prolaznu, a ne trajnu disfunkciju srčane akcije (2). U radu koji je uključivao 447 pacijenata sa SAH-om, u 39% pacijenata je zabilježena prolongirana povišena srčana frekvencija ( $> 95/\text{min}$ ,  $> 12$  sati) koja se pokazala kao loš prognostički znak (32). QT interval duži od 448ms sedmog dana od početka krvarenja može služiti kao prediktor kliničkog oporavka pacijenata sa SAH-om (33).

### 7.2.2 Disfunkcija lijevog ventrikula

Disfunkcija lijevog ventrikula nastaje zbog ishemije uzrokovane spazmom koronarne arterije, trombozom ili nedovoljnom opskrbom miokarda kisikom kod prisutnih povećanih potreba zbog hipertenzije i tahikardije. Sistolička disfunkcija srca može se vidjeti na ehokardiografiji kao smanjena ejectiveska frakcija i/ili poremećaj motiliteta. Nepravilnost rada lijevog ventrikula utječe na kardiovaskularnu nestabilnost, nastanak plućnog edema i komplikacije moždane ishemije (2).

### 7.2.3 Povišene vrijednosti srčanih enzima

Komplikacija SAH-a mogu biti i povišene vrijednosti kreatin - kinaze, MB izoenzima (CK-MB) i troponina I (cTnI). Povišene vrijednosti cTnI izmjerene su u 17 do 28% pacijenata sa SAH-om. U usporedbi s CK-MB, cTnI se pokazao kao osjetljiviji marker disfunkcije lijevog ventrikula (2).

### **7.3 Bubrežna disfunkcija**

Bubrežna funkcija je narušena u 0.8 do 7% pacijenata sa dijagnosticiranim SAH-om. Mortalitet je značajno veći kod pacijenata sa SAH-om koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju (2). Naizgled beznačajno smanjenje bubrežne funkcije ima velik utjecaj na tromjesečni oporavak pacijenata (34). Zatajenje bubrega udruženo je s volumnim preopterećenjem i zahtjevnijim održavanjem srednjeg arterijskog tlaka. Mehanizam nastanka akutnog bubrežnog zatajenja može biti vezan uz primjenu antibiotske terapije te uz primjenu značajnih količina kontrasta u dijagnostici SAH-a (CT angiografija, CT perfuzija i digitalna subtraksijska angiografija) (2).

### **7.4 Jetrena disfunkcija**

U 24% pacijenata sa SAH-om primijećena je određena razina poremećene jetrene funkcije. Većina je imala samo blage promjene u jetrenim enzimima koje nisu bile klinički značajne. Težak oblik hepatalne disfunkcije kao komplikaciju razvije oko 4% pacijenata (35).

### **7.5 Poremećaji elektrolita i hiperglicemija**

#### **7.5.1 Hiperglicemija**

Hiperglicemija uzrokovana stresom prisutna je u 70 do 90% pacijenata sa SAH-om pri prijemu. Aktivacija simpatikusa rezultira povećanim oslobađanjem glukoze iz jetre, povećanim vrijednostima glukagona te inhibicijom otpuštanja inzulina. Hiperglicemija pogoršava oštećenje mozga uzrokovano SAH-om tako što potiče upalu i apoptozu. Liječenje inzulinom poboljšava prognozu (2).

#### **7.5.2 Hiponatrijemija**

Hiponatrijemija je najčešći elektrolitski poremećaj koji se javlja nakon SAH-a (10). Pojavljuje u 10 do 34% pacijenata sa SAH-om i utječe na lošiji ishod liječenja (2). Povezana je s razvojem vazospazma (6). Kod svih pacijenata sa SAH-om pojačana je diureza i izlučivanje natrija urinom. Koroidni pleksus izlučuje vazodilatator adrenomedulin u cerebrospinalnu tekućinu i on djeluje tako da potiče natrijurezu. Kod pacijenata s pojačanom natrijurezom dolazi do smanjenog volumena cirkulirajuće krvi. Koncentracija adrenomedulina u cerebrospinalnom likvoru značajno je veća u kasnijem periodu krvarenja i tad je u izravnoj vezi s hiponatrijemijom i odgođenim ishemijskim neurološkim oštećenjem (2). Hiponatrijemija nakon SAH-a može biti



posljedica: sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), sindroma cerebralno uvjetovanog gubitka soli, akutne deficijencije ACTH/glukokortikoida, pretjerane primjene intravenskih tekućina i terapije diureticima (10). Cerebralno uvjetovan gubitak soli nastaje češće kod pacijenata lošijeg kliničkog stanja, s rupturom aneurizme prednje komunikantne arterije i hidrocefalusom (6).

Liječenje se provodi restrikcijom unosa tekućine te davanjem izotoničnih otopina i koncentriranih enteralnih pripravaka, a mogu se koristiti i blage hipertonične otopine (1.25-3,0% NaCl) (26).

### 7.5.3 Hipokalemija

Otprilike 50% pacijenata sa SAH-om ima izmjerene snižene vrijednosti kalija u krvi. Vjeruje se da je to posljedica povišenih vrijednosti katekolamina. Katekolamini preko  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora aktiviraju  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azu koja potiče pomak kalijevih iona iz ekstracelularnog u intracelularni prostor. Utjecaj hipokalemije na prognozu bolesnika još nije poznat, ali se kod pacijenata s izraženom hipokalemijom preporuča nadoknada kalija intravenskim ili oralnim putem (2).

### 7.5.4 Hipomagnezijemija

Hipomagnezijemija detektirana pri prijemu pacijenata sa SAH-om povezana je s dužim trajanjem konfuzije i lošijim kliničkim stanjem pacijenata. Hipomagnezijemija se pokazala kao dobar prediktor pojave odgođene cerebralne ishemije između drugog i dvanaestog dana krvarenja.

### 7.5.5 Hipermaagnezijemija

Pacijenti s hipermaagnezijemijom imaju smanjenu incidenciju vazospazma. Magnezij svojim vazodilatacijskim učinkom djeluje neuroprotektivno tako što dilatira arterije u vazospazmu i time poboljšava cerebralni krvotok. Ipak, suplementi magnezija kod pacijenata s hipomagnezijemijom nisu se pokazali korisni u sprječavanju razvoja vazospazma niti su utjecali na klinički ishod pacijenata (2).

## 7.6 Hematološki poremećaji

### 7.6.1 Anemija

Razvoj anemije je česta komplikacija subarahnoidalnog krvarenja te zbog smanjenog dotoka kisika mozgu može utjecati na razvoj odgođene cerebralne ishemije (10). Važno je predvidjeti koji pacijenti imaju veći rizik od razvoja ove komplikacije kako bi se moglo brže intervenirati. Rizični pacijenti su oni lošijeg kliničkog statusa, ženskog spola, koji imaju inicijalno niži hematokrit (<36%) te osobe s većim sistemskim upalnim odgovorom. Transfuzija eritrocita se pokazala kao rizični čimbenik za razvoj vazospazma i nedostatnog cerebralnog protoka, pa se iz tog razloga treba vrlo oprezno donositi odluku o primjeni transfuzije.

### 7.6.2 Poremećaj trombocita

Blagu trombocitopeniju ((81,000–120,000/mm<sup>3</sup>) razvije 20.7% pacijenata, a težak oblik (51,000–80,000/mm<sup>3</sup>) javlja se kod 6.2% pacijenata. Kod pacijenata s smanjenom agregacijom trombocita i oslobađanjem tromboksana primijećena je veća incidencija ponovnog krvarenja aneurizme. Suprotno tome, kod povećane agregacije trombocita učestalija je pojava odgođene cerebralne ishemije. Kod pacijenata liječenih antitrombocitnom terapijom smanjena je incidencija odgođene cerebralne ishemije za 35%, bez povećanog rizika od ponovnog krvarenja. Trombocitopenija izazvana heparinom pojavljuje su u 15% pacijenata sa SAH-om. Ti pacijenti imaju pet puta veći rizik razvoja od infarkta miokarda, plućne embolije, duboke venske tromboze i smrti (36)

## 8. Prognoza i ishodi liječenja subarahnoidalnog krvarenja

Unatoč velikim pomacima u endovaskularnom i kirurškom liječenju, smrtnost bolesnika sa subarahnoidalnim krvarenjem i dalje je vrlo visoka. Mortalitet SAH-a iznosi 40 – 50%, a morbiditet oko 60%. Nakon SAH-a većina preživjelih bolesnika ima neki neurološki ispad te je njihov oporavak teško predvidjeti. Pacijenti se najčešće žale na: glavobolju, smetnje vida i sluha, slabost ekstremiteta, smetnje u hodu, a moguće su i promjene stanja svijesti koje mogu varirati od nesvijesti pa sve do vegetativnog stanja (1). Manje od 60% osoba koje su preživjele SAH ponovno ostvare funkcionalnu samostalnost. Neurološki oporavak pacijenata ovisi o lokaciji i volumenu krvarenja. (2). Ishod i prognoza liječenja SAH-a procjenjuju se s obzirom na to u koju se skupinu pacijent može svrstati prema Glasgow Coma Scale (GCS), Hunt and Hess Scale (HHS) ili World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) tijekom inicijalnog kliničkog pregleda (6).

Tablica 1. Usporedba Hunt and Hess scale (prema: Hunt & Hess 1968) i World Federation of Neurological Surgeons Scale (prema: Drake et al. 1988)

HUNT and HESS SCALE		WORLD FEDERATION of NEUROLOGICAL SURGEONS SCALE
1	asimptomatski, blaga glavobolja, minimalna nuhalna rigidnost	GCS = 15 bez fokalnih neuroloških ispada
2	umjerena do teška glavobolja, ukočen vrat, bez neuroloških ispada osim kranijalnih živaca	GCS = 13-14 bez fokalnih neuroloških ispada
3	konfuzija, blagi neurološki deficiti	GCS = 13-14 s neurološkim ispadima
4	stupor, umjerena do teška hemipareza	GCS = 7-12
5	koma, decerebriranost	GCS = 3-6

Rizik razvoja DCI ili vazospazma može se procijeniti i prema radiološkoj modificiranoj Fisherovoj klasifikaciji. Modificirana Fisherova klasifikacija može predvidjeti nastanak vazospazma nakon SAH-a s većom točnošću nego originalna Fisher klasifikacija. U tablici 9. prikazana je usporedba originalne Fisherove i Modificirane Fisherove klasifikacije (9).

Tablica 2. Usporedba Fisherove i Modificirane Fisherove klasifikacije

stadiji	Originalna Fisher klasifikacija	Modificirana Fisher klasifikacija
0	-	Nema SAH niti IVH
1	Nema SAH niti IVH	Minimalni SAH, bez IVH u lateralnim ventrikulima
2	Difuzni tanak SAH, bez ugruška debljine > 1 mm	Minimalni SAH, s IVH u oba lateralna ventrikula
3	Lokalizirani sloj subarahnoidalnog ugruška debljine > 1 mm	SAH veće debljine, bez IVH
4	Dominantno IVH ili intracerebralno krvarenje	SAH veće debljine s IVH u oba lateralna ventrikula

SAH: subarahnoidalno krvarenje; IVH: intraventrikularno krvarenje

Gotovo svi smrtni slučajevi nakon SAH-a dogode se unutar tri tjedna od početka krvarenja i uglavnom je uzrok ponovno krvarenje. Jedna trećina preživjelih postane ovisna o drugima zbog neurološkog deficita, dvije trećine pacijenata imaju smanjenu kvalitetu života nakon SAH-a. Tri glavna prediktora lošeg ishoda, smrti ili neurološkog deficita kojim osoba izgubi funkcionalnu samostalnost su: poremećaj svijesti pri prijemu, starija životna dob i veća količina krvi na inicijalno napravljenom CT-u (37). Smrtnost i ishod liječenja SAH-a i sekundarnih komplikacija ovisi o brojnim čimbenicima, ali najviše ovisi o volumenu primarnog krvarenja, dobi pacijenta, lokaciji i veličini aneurizme, hipertenziji te životnim navikama oboljelih kao što su pušenje i pretjerana konzumacija alkohola (25).

## 9. Zaključak

Subarahnoidalno je krvarenje hitno stanje u neurologiji. Možemo razlikovati traumatsko i spontano subarahnoidalno krvarenje. Najčešći uzrok krvarenja je puknuće aneurizme. Iznimno je važno da kod pacijenata s naglo nastalom jakom glavoboljom prvo posumnjamo na subarahnoidalno krvarenje i napravimo potrebne kliničke i radiološke pretrage kako bi tu dijagnozu mogli isključiti. Rano postavljanje dijagnoze i adekvatno liječenje uvelike utječe na prognozu i oporavak ovih pacijenata. Terapija podrazumijeva što ranije zbrinjavanje aneurizme, endovaskularno pomoću zavojnice ili kirurški pomoću klipse, kako bi se prevenirao razvoj smrtonosnih komplikacija. Potrebno je kontinuirano pratiti pacijenta i njegov neurološki status kako bi pravovremeno prepoznali sekundarne komplikacije. Najčešće životno - ugrožavajuće neurološke komplikacije su: vazospazam, odgođena cerebralna ishemija, epileptički napadaji, povišeni intrakranijalni tlak i hidrocefalus. Najčešće sistemske komplikacije su srčani i plućni poremećaji, elektrolitski disbalans, jetrena i bubrežna disfunkcija te hematološki poremećaji. Potrebno je pacijente liječiti poštujući najnovije smjernice, održavajući euvolemiju i blagu hipertenziju, kako bi im omogućili što brži i potpuniji oporavak.

## **10. Zahvale**

Iskoristila bih ovu priliku da se zahvalim mentorici ovog diplomskog rada, dr. sc. Zdravki Poljaković na detaljnim i stručnim uputama i savjetima tijekom pisanja istog. Zahvalila bih se i svojim roditeljima, sestri, najbližim prijateljima i kolegama na nesebičnoj podršci i razumijevanju koje su mi pružali tijekom cijelog studiranja.

## 11. Literatura

1. Gavranic A, Šimić H, Škoro I, Stanković B, Rotim K, Kolić Z. Subarahnoidalno krvarenje. *Med Flum.* 2011;47(2).
2. Chen S, Li Q, Wu H, Krafft PR, Wang Z, Zhang JH. The harmful effects of subarachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *BioMed Res Int.* 2014;2014:858496.
3. Wu MR, Chen YT, Li ZX, Gu HQ, Yang KX, Xiong YY, et al. Dysphagia screening and pneumonia after subarachnoid hemorrhage: Findings from the Chinese stroke center alliance. *CNS Neurosci Ther.* 2022 Jun;28(6):913–21.
4. Milošević N. Hitna stanja u neurologiji. Diplomski rad. 2016,
5. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl.* 2022 Sep 10;400(10355):846–62.
6. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke.* 2012 Jun;43(6):1711–37.
7. Brinar V. Neurologija za medicinare. drugo izdanje. Medicinska naklada; 2019.
8. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018 Oct;41(4):917–30.
9. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Nov;77(11):806–14.
10. Hall A, O’Kane R. The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:381–92.
11. Hijdra A, Van Gijn J, Stefanko S, Van Dongen KJ, Vermeulen M, Van Crevel H. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations. *Neurology.* 1986 Mar;36(3):329–33.
12. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg.* 1978 Feb;48(2):173–8.
13. Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke.* 1995 Jun;26(6):1086–91; discussion 1091-1092.

14. Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL, et al. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1998 Feb;42(2):352–60; discussion 360-362.
15. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kasprowicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3230–7.
16. Friedrich V, Flores R, Sehba FA. Cell death starts early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett*. 2012 Mar 14;512(1):6–11.
17. Prunell GF, Svendgaard NA, Alkass K, Mathiesen T. Inflammation in the brain after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005 May;56(5):1082–92; discussion 1082-1092.
18. Beseoglu K, Holtkamp K, Steiger HJ, Hänggi D. Fatal aneurysmal subarachnoid haemorrhage: causes of 30-day in-hospital case fatalities in a large single-centre historical patient cohort. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Jan;115(1):77–81.
19. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):919–23.
20. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Oct;26(10):1223–33.
21. Kamp MA, Dibué M, Etminan N, Steiger HJ, Schneider T, Hänggi D. Evidence for direct impairment of neuronal function by subarachnoid metabolites following SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Feb;155(2):255–60.
22. Østergaard L, Aamand R, Karabegovic S, Tietze A, Blicher JU, Mikkelsen IK, et al. The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Dec;33(12):1825–37.
23. Friedrich B, Müller F, Feiler S, Schöller K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Mar;32(3):447–55.
24. Azarpazhooh MR, Velayati A, Chambers BR, Nejad HM, Nejad PS. Microembolic signals in subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2009 Mar;16(3):390–3.



25. Solter VV, Roje-Bedeković M, Breitenfeld T, Supanc V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V, et al. Recommendations for THE management of medical complications IN patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Clin Croat.* 2014;53(1).
26. Diringer MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):432–40.
27. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2011 Jun;31(6):1443–51.
28. Sandsmark DK, Kumar MA, Park S, Levine JM. Multimodal monitoring in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012 May;43(5):1440–5.
29. Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, Alexander M, Nenov V, Martin N, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Dec;103(6):607–15.
30. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009 Aug;46(2):93–8.
31. Schuiling WJ, Dennesen PJW, Rinkel GJE. Extracerebral organ dysfunction in the acute stage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;3(1):1–10.
32. Schmidt JM, Crimmins M, Lantigua H, Fernandez A, Zammit C, Falo C, et al. Prolonged elevated heart rate is a risk factor for adverse cardiac events and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014 Jun;20(3):390–8.
33. Ichinomiya T, Terao Y, Miura K, Higashijima U, Tanise T, Fukusaki M, et al. QTc interval and neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Dec;13(3):347–54.
34. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. *Stroke.* 2009 Jul;40(7):2375–81.
35. Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al. 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 Jun;23(6):1007–17.
36. Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2007 Oct 15;261(1–2):143–56.
37. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *BMJ.* 2006 Jul 29;333(7561):235–40.

## 12. Životopis

Zovem se Tea Šarić i rođena sam 05.05.1997. godine u Zagrebu. U Zagrebu sam završila Osnovnu školu Josipa Račića i Osnovnu školu za balet i ritmiku. Tu sam pohađala Prvu gimnaziju te upisala Medicinski fakultet. Tijekom fakulteta sudjelovala sam u radu studentske organizacije CroMSIC kao asistent za razmjene. Prisustvovala sam na kongresima kao što su 7. kongres hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem u Rijeci te „Brain Gut Axis Conference“ u Zagrebu. Prisustvovala sam brojnim radionicama kao što je skup radionica Praktična znanja za studente u Splitu te STEPP radionice u Zagrebu. Tijekom zadnje godine fakulteta volontirala sam na Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije. Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno njemačkim i španjolskim.