

Derleme

Serebral Vazospazm: Klinik İzlem ve Tedavi

Cerebral Vasospasm: Clinical Monitoring and Treatment

Burcu GÖKER, M. Osman AKÇAKAYA, M. Kemal HAMAMCIOĞLU, Talat KIRIŞ

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Subaraknoid kanama (SAK) sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Klinik olarak diğer iskemik inmelere farkı, ortaya çıkmasının öngörülebilirliği, önlenebilirliği ve tedavi edilebilirliğidir. Anevrizma kanamasından sonra gelişen en korkutucu komplikasyon tekrar kanama iken, erken cerrahinin yaygın olarak uygulanır olması sayesinde bu sorunun önemi giderek azalmış ve vazospazm SAK'nın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonu haline gelmiştir. Bu nedenle, vazospazmın erken tanınması hayati önem taşımaktadır. Anevrizmal SAK geçirmiş hastalarda vazospazm gelişmesini önleyecek tedbirleri almak, özellikle vazospazm açısından en riskli günlerde hastayı çok yakından izlemek ve en ufak bir kuşkuda enerjik bir tedavi ile müdahale etmek, vazospazma bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmanın birinci şartıdır. Bu derlemede, serebral vazospazmın klinik seyri ve güncel tedavisi özetlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Geç iskemik nörolojik defisit, Serebral vazospazm, Serebral anevrizma, Subaraknoid kanama

ABSTRACT

The main cause of focal cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage (SAH) is cerebral vasospasm. Unlike other ischemic strokes, cerebral vasospasm can be clinically predicted, prevented and treated. The most dangerous complication following SAH is used to be considered as re-bleeding but its incidence and importance have decreased with the common use of early surgery. On the other hand, cerebral vasospasm has become the most dangerous complication of SAH by means of its mortality and morbidity. Therefore, the early recognition of cerebral vasospasm has utmost importance. Using preventive methods, close monitoring of the patients during the period of increased vasospasm risk after aneurysmal SAH, and starting aggressive treatment upon the slightest suspicion are the key to reducing vasospasm-related morbidity and mortality. In this review, we aimed to summarize the clinical course and current treatment options of cerebral vasospasm.

KEYWORDS: Delayed ischemic neurologic deficit, Cerebral vasospasm, Cerebral aneurysm, Subarachnoid hemorrhage

■ GİRİŞ

Serebral vazospazm, sıklıkla anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama (SAK) sonrasında görülen bir durumdur. Fakat travma, arteriyel diseksiyon, arteriyovenöz malformasyon, hemorajik diyatez gibi başka nedenlerle gelişen kanama sonrası da izlenebilir. Serebral vazospazm görüşü ilk kez 1951'de Ecker tarafından öne sürülmüştür (7).

Vazospazmdan söz edildiğinde anjiyografik ve klinik vazospazmı ayırmak gerekir. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmayı ifade eder. Klinik vazospazm ise son yıllarda daha çok tercih edilen terim olan "geç iskemik defisit" (GİD) ile eş anlamlı olarak kullanılır ve serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromu tanımlar. SAK sonrası anjiyografik vazospazm %60, klinik vazospazm ise %30 oranında görülür (6).



Yazışma adresi: Burcu GÖKER
E-posta: burcugoker79@yahoo.com

■ PATOFİZYOLOJİ

Serebral vazospazmın patofizyolojisi ile ilgili birçok mekanizma ileri sürülmekle birlikte subaraknoid mesafeye ulaşan kanın ve erken dönemde artan intrakranial basınç ve erken beyin hasarının serebral vazospazmın gelişmesine neden olduğu konusunda kuşku yoktur (22).

Deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafeye enjekte edilen kanın vazospazma neden olduğu gösterilmiştir (35). Klinik çalışmalarda da anevrizma kanamasından hemen sonra çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde saptanan kan miktarının, GİD gelişiminin en önemli göstergesi olduğu gösterilmiştir (9,14). Fisher ve ark. BT'deki kan miktarını derecelendirmiş ve artan dereceler ölçüsünde vazospazm gelişme riskinin de arttığını ortaya koymuştur (Tablo I) (9).

SAK geçirecek hastaneye başvuran hastalarda, hastanın prognozu ve tedavinin belirlenmesinde SAK klinik evreleri önemlidir. Başlıca kabul gören iki sınıflandırma Hunt-Hess (Tablo II) ve Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (WFNS) SAK (Tablo III) sınıflandırmasıdır.

■ KLİNİK TAKİP ve TEDAVİ

Serebral vazospazm klinik olarak SAK sonrası dördüncü günde başlar, yedi-sekizinci günler arasında en yüksek düzeyine çıkar ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzelir. Klinik tablo majör ve minör bulgular olmak üzere ikiye ayrılır. Bilincin kötüleşmesi, motor defisit ya da afazi gibi hemisferik belirti ve bulgularının (majör) ortaya çıkması doğrudan vazospazm gelişimini düşündürür. Baş ağrısında artma, subfebril ateş, lökosit yükselmesi gibi bulguların (minör) varlığında ise serebral vazospazmdan kuşkulandırılmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

Anevrizmal SAK geçirmiş ve anevrizması başarılı bir şekilde kapatılmış olan hastada vazospazm gelişmesini önleyecek tedbirleri almak, özellikle vazospazm açısından en riskli günlerde hastayı çok yakın izlemek ve en ufak bir kuşkuda enerjik bir tedavi ile müdahale etmek, vazospazma bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmanın birinci şartıdır.

Serebral vazospazmı mücadele ameliyat öncesi dönemde başlar. Anevrizma cerrahisinin zamanlamasıyla ilgili yapılan çok merkezli çalışmada ameliyat öncesi hastaların %16'sında hipertansiyon saptanmıştır (13). SAK hastası acil serviste değerlendirildiğinde hipertansiyon tespit edilebilir. Hasta anevrizma kanamasından önce hipertansiyon hastası olabileceği gibi, ağrı ve strese bağlı sempatik sistemin uyarılması sonucu da yükselmiş arteriyel kan basıncı saptanabilir. Hipertansiyon saptanan SAK hastalarında tansiyonun düşürülmesi kontrollü bir şekilde yapılmalı ve tansiyondaki düşmenin serebral perfüzyon basıncında da düşmeye neden olabileceği sürekli akılda tutulmalıdır. Hastaneye kabulle birlikte hastaya her dört saatte bir 60 mg oral nimodipin başlanır. Serebral vazospazmın tedavisinde nimodipin kullanımıyla ilgili birçok deneysel, klinik ve plasebo kontrollü randomize klinik çalışma vardır. Barker ve Ogilvy'nin nimodipin kullanımıyla ilgili randomize klinik çalışmaları değerlendirdikleri meta-analizde, profilaktik nimodipin kullanımının SAK geçiren hastaların çıkış durumlarında bir düzelleme sağladığı doğrulanmıştır (2). Vazospazm mücadelesinde

ilk üç gün içinde yapılan erken cerrahinin önemi vardır. Erken cerrahi ile tekrar kanama riskini ortadan kaldırdıktan sonra aşağıda detaylı olarak anlatılacak 2H tedavisini uygulamak mümkün olacaktır.

Ameliyat sırasında hipotansiyondan kaçınılmalı, geçici klip öncesinde hastaya tiopental verilerek elektroensefalografi (EEG) kontrolünde "burst suppression" sağlanmalıdır. Eğer EEG imkanı yoksa 200 mg hemen geçici klip öncesi, 50 mg her bir dakikada intravenöz (i.v.) tiopental yapılarak da nöroproteksiyon sağlanacağını deneyimlerimiz göstermiştir. Anevrizma kliple kapatıldıktan sonra subaraknoid mesafede bulunan kan özenle temizlenmeli, Lilliequist membranı ve lamina terminalis açılmalıdır. Ameliyat sırasında internal karotid arter üzerindeki sempatik lifler soyularak sempatektomi yapılabilir. Ancak damarda kalsifikasyon varlığında bu durumdan kaçınılmalıdır. Taneda 239 olguluk bir seride erken cerrahi uygulanan ve subaraknoid mesafedeki kanın özel bir gayretle

Tablo I: Anevrizmal Subaraknoid Kanamada Fisher BT Derecelendirme Skalası

1.Derece	Kan yok
2.Derece	Diffüz, ince (<1mm)
3.Derece	Lokalizasyonlu, kalın (≥ 1mm)
4.Derece	İntraserebral veya intraventriküler kan

BT: Bilgisayarlı tomografi.

Tablo II: Hunt-Hess SAK Sınıflandırması

Evre 1	Asemptomatik, hafif baş ağrısı ve ense sertliği var
Evre 2	Orta veya şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var
Evre 3	Uykuya eğilimli, hafif derecede fokal nörolojik defisit var
Evre 4	Stupor, orta veya ağır hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk var
Evre 5	Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var

SAK: Subaraknoid kanama.

Tablo III: WFNS SAK Sınıflandırması

Evre	GKS	Motor defisit
I	15	Yok
II	13-14	Yok
III	13-14	Var
IV	7-12	Var veya yok
V	3-6	Var veya yok

GKS: Glasgow koma skalası, **WFNS:** Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu, **SAK:** Subaraknoid kanama.

temizlendiği olgularda semptomatik vazospazm sıklığının %10, SAK'tan on gün sonra ameliyat edilen olgularda ise %25 olduğunu belirtmiştir (31). Durayı kapatmadan önce ameliyat sahasına topik papaverin uygulanması da cerrahi girişim sırasında vazospazma karşı alınacak önlemlerdendir.

Anevrizma ameliyatı sonrası hasta nöro-yoğun bakım ünitesi-ne alınmalıdır. Eğer hasta ameliyata bilinci kapalı girmediyse erken ekstübasyon yapılmalı ve sık nörolojik muayene ile hasta yakından izlenmelidir. Santral venöz basınç ve sistemik tansiyon monitorize edilmelidir. 1990'da Origitano ve ark. hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyondan oluşan 3H tedavisini tanımladılar (21). İlerleyen yıllarda anevrizma cerrahisinin uygulandığı pek çok merkezde ameliyat sonrasında bu tedavi rutin olarak uygulandı, ancak orijinal makalede belirtilen hemodilüsyon için flebotomi yapılması önerisi yandaş bulmadı. Dorsch hipervolemi ve hipertansif tedavi yapıldığı belirtilen 31 makaleyi yorumladığı yazısında, hastaların %18'inde GİD geliştiğini, bunun beklenen doğal seyirden daha düşük olduğunu belirtti (5). Bu tedavi, profilaksi yanında gelişen semptomatik vazospazmı geri döndürmek için de kullanıldı. Solomon ve ark. SAK sonrası yedinci günden önce yatırılıp ameliyat edilen 56 hastada, SAK sonrası 14.güne kadar hipervolemi ve hipertansiyon tedavisi uyguladıklarını, hastaların %18'inde GİD geliştiğini, bunların %75'inin geri döndüğünü bildirdi (28). Bu tedavinin komplikasyonları arasında pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, sıvı yüklenmesine bağlı dilüsyonel hiponatremi, serebral ödem, hemorajik serebral enfarkt ve kardiyak aritmiler görülebilir (16).

Ameliyat sonrası dönemde hasta yakın izlemde bulundurulmalı, klinik vazospazmın minör ya da majör bulguları daha başlangıç halindeyken lomber ponksiyonla beyin-omurilik sıvısı (BOS) drene edilmelidir. Bunun için hastanın ameliyat sonrası yapılmış bir radyolojik tetkiki ve epidural hematoma gibi kitle etkisi gösterecek bir lezyon olmadığı ortaya konmuş olmalıdır. Hastadan her seferinde 20-30 cc BOS drene edilmelidir. BOS drenajı BOS içindeki özellikle hemoglobulinin metabolizması sonucu oluşan vazokonstriktör maddeleri uzaklaştıracağı gibi, ancak bundan daha önemlisi serebral perfüzyonu düzelterek, zincirleme gelişecek iskemik süreci daha başından engeller. Her ne kadar devamlı spinal drenaj da bu amaçla kullanılabilirse de sürekli drenaj, sisternaların kollabe olmasına ve BOS dolaşımının bozulmasına neden olabileceği, enfeksiyon riskini artırabileceği ve hastayı immobil kılması nedeniyle tercih etmediğimiz bir yöntemdir (1,15).

■ SAK SONRASI GELİŞEBİLECEK VE VAZOSPAZM DÖNEMİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DİĞER SORUNLAR

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

SAK hastalarında %98'e varan oranlarda elektrokardiografi (EKG) değişiklikleri görülebilir. EKG değişiklikleri arasında, sivri P ve patolojik Q dalgaları, artmış QRS voltajı, sivrileşmiş, düzleşmiş ya da tersine dönmüş T dalgaları ve uzamış QT aralığı sayılabilir.

SAK sonrasında kardiyak aritmi ortaya çıkabilir. Değişik çalışmalarda sürekli kardiyak monitorizasyon yapılan hastaların

tamamına yakınında kardiyak aritmi görüldüğü, aritminin SAK sonrası en sık ilk günle, 7.-8.günlerde ve sinüs taşikardisi şeklinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (30).

Sıvı-Elektrolit Dengesi Bozuklukları

SAK sonrası en sık görülen sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları hiponatremi ve hipernatremidir.

SAK sonrası hiponatremi %4'lerden %34'lere varan oranlarda bildirilmiştir (32). Hiponatremi, uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salınımı sendromuna ya da serebral tuz kaybettirici sendroma bağlı olarak gelişebilir. Uygunsuz ADH salınımı sendromunda, serum sodyumu 135 meq/l'nin, serum osmolalitesi de 280 mosmol/kg'ın altına düşerken intravasküler hacim yüksektir (dilüsyonel hiponatremi). İdrar sodyumu 25 meq/l'nin üzerindedir ve idrar osmolalitesi de plazma osmolalitesinden fazladır (23). Tedavisi için sıvı kısıtlaması gerekir ve nörolojik kötüleşmeyle beraber serebral enfarkt gelişme riski yüksektir (23,32,34).

SAK sonrası görülen hiponatreminin, önemi giderek daha çok anlaşılan diğer nedeni ise serebral tuz kaybıdır. Beyinden bir natriüretik peptidin (muhtemelen atrial natriüretik faktör (ANF)) fazla salgılanmasına bağlı olarak böbreklerden tuz kaybının artması sonucu ortaya çıktığı sanılmaktadır (23,32,33). İnvasküler hacim ve serum sodyumu düşüken idrar sodyumu artmıştır. Bugün artık bazı hastalarda da uygunsuz ADH ile serebral tuz kaybettirici sendromun bir karışımının görüldüğü düşünülmektedir (23,33). Klinik tablo kanamadan 3-7 gün sonra, bazen şiddetli olabilen hiponatremi ile ortaya çıkar. Vazospazm riski nedeniyle SAK'lı hastalarda sıvı kısıtlamasından kaçınmak gerekir. Sodyum ve gereğinde sıvı replasmanı en uygun tedavi şeklidir. Fludrokortizon verilerek böbreklerden tuz kaybı azaltılabilir (12,19,23,32). Santral pontin miyelinozisi nedeniyle serum sodyumunu yavaş (en fazla saatte 1 meq/l) düzeltmek gerekir (23). Sodyum metabolizmasındaki bu dengesizlik genellikle vazospazm dönemine eşlik eder ve iki-üç haftada kendiliğinden düzene girer.

SAK sonrası daha seyrek olarak diabetes insipidusa bağlı hipernatremi görülebilir. Saatlik idrar çıkışı 250-300 ml'nin üzerindedir ve idrar dansitesi 1005'in altına düşmüştür. Ağır olduğu durumlarda desmopressin asetat verilebilir (23,32).

Tromboembolik Komplikasyonlar

Anevrizmal SAK sonrası derin venöz tromboz ve pulmoner emboli insidansı uluslararası çok merkezli çalışmada %2,2 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonları önlemek için tromboembolik varis çorabı, intermittan pnömotik kompresyon cihazı ve cerrahi girişimden birkaç gün sonra başlanmak üzere düşük doz heparin kullanılabilir (11,13).

■ RADYOLOJİK İNCELEMELER

Klinik olarak vazospazmdan kuşku edilen hastada yapılacak başlıca incelemeler BT, transkranyal doppler ultrasonografi (TKD) ve dijital substraksiyon anjiyografi (DSA)'dir. BT iskemik alanları göstermesi ve kötüleşmekte olan bir hastada intrakranial hematoma, hidrosefali gibi diğer nedenleri ekarte etmek

açısından önemlidir. SAK sonrası incelenen 135 olguluk bir seride %68 oranında anjiyografik vazospazm ortaya çıkmış, %21'inde de enfarkt saptanmıştır. Klinik belirtiler ortalama 7.günde ortaya çıkarken, radyolojik bulgular ortalama 9.günde tespit edilmiştir. Başlangıçta hipodens alan görülen hastaların bir bölümünde bu alanlar normale dönmüştür. Özellikle vazospazma bağlı GİD'in değerlendirilmesinde difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinin de erken tanı açısından yararlı olduğu düşünülmüştür (24).

TKD, 1982 yılında Aaslid tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemle serebral damarların çapını doğrudan ölçmek mümkün olmaz, ancak ortalama kan akım hızının damar çapıyla ters orantılı olduğu prensibinden hareketle indirekt olarak vazospazmı gösterir. TKD incelemesinde 120 cm/saniye üzerindeki değerler vazospazm düşündürür. Yapılan çalışmalarda bu incelemenin özgünlüğü %80-100 arasında değişirken hassasiyeti %44-79 arasında bulunmuştur. Birbiri ardı sıra yapılan ölçümlerde hızla yükselen değerler ve 200 cm/saniye üzerindeki değerlerde mutlaka vazospazm düşünülmalıdır (26,27).

DSA, serebral vazospazmın değerlendirilmesinde altın standarttır. İnvasif bir yöntem olmasına karşılık, son yıllarda özellikle anevrizmanın tamamen kapanıp kapanmadığını anlamak için ameliyat sonrası anjiyografi yapılması nöroşirürji kliniklerinde rutin hale gelmiştir. Gelişen endovasküler teknik ve teknoloji, endovasküler girişimlerin serebral vazospazmın tedavisinde de bir seçenek olarak ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu yöntemlerden başlıca ikisi balon anjiyoplasti ve intraarteriyel papaverin uygulamasıdır. Balon anjiyoplastiyle yararlı sonuçlar bildirilmesine karşın işleme bağlı mortalitenin %2-5 civarında olması bu yöntemin vazospazm tedavisinde yaygın olarak kullanılmasını engellemiştir (3,8,10,29). Uzun yıllardan beri nöroşirürjiyenler tarafından spazmı çözmek üzere topik olarak kullanılan papaverinin intraarteriyel selektif enjeksiyonu vazospazm tedavisinde kullanılmaktadır. İntraarteriyel papaverinin spastik damarı açmakta başarılı olduğu, ancak bu etkinin kısa sürede kaybolduğu ve tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması gerektiği, bunun yanında anjiyografik spazmın açılmasıyla klinikteki düzelleme arasında zayıf bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (18,20). Papaverin enjeksiyonları sırasında intrakranial basıncın yükseldiği, bunun da serebral perfüzyon basıncını düşürüp iskeminin artmasına yol açabileceği, bu nedenle papaverin enjeksiyonlarının intrakranial basınç monitörizasyonu altında yapılması gerektiği önerilmiştir (4,17).

Bunların yanında vazospazm gelişen hastalarda seri MR-difüzyon incelemeleri yapılarak erken dönemde iskeminin ve penumbra alanlarının durumu değerlendirilebilir. Her ne kadar SAK ve ameliyat geçirmiş hastalarda seri MRG'leri hasta açısından zorsa da, bu tetkikler sonucunda 2H tedavisinin düzeyini ve BOS drenajının sıklığı ve drenaj miktarını artırarak tedavinin etkinliği yükseltilebilir ve/veya etkinliği değerlendirilebilir (25).

■ KAYNAKLAR

1. Akinci IO, Sencer A, Basel A, Aras Y, Aydoseli A, Kamar C, Güreşti E, Sencer S, Aydın K, Izgi N, Kiris T: Effect of lumbar puncture in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated microsurgically or endovascularly. *Acta Neurochir Suppl* 115: 95-98, 2013
2. Barker FG II, Ogilvy CS: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *J Neurosurg* 84: 405-414, 1996
3. Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN: The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42: 979-986, 1998
4. Cross DT 3rd, Moran CJ, Angtuaco EE, Milburn JM, Dinger MN, Dacey RG Jr: Intracranial pressure monitoring during intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(7): 1319-1323, 1998
5. Dorsch NWC: A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II: Management. *J Clin Neurosci* 1: 78-92, 1994
6. Dorsch NWC: Incidence, effects and treatment of ischemia following aneurysm rupture. Sano K, Takakura K, Kassell NF and Sasaki T (eds), *Cerebral Vasospasm*, Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 1990:495-498
7. Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries: With special reference to saccular aneurysms. *J Neurosurg* 64: 594-600, 1986
8. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, Mayberg MR, Winn HR: Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: Results of first 50 cases. *Neurosurgery* 42: 510-516, 1998
9. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980
10. Fujii Y, Takahashi A, Yoshimoto T: Effect of balloon angioplasty on high grade symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 18: 7-13, 1995
11. Hamilton MG, Williams FC: Perioperative management of subarachnoid hemorrhage. Carter LP, Spetzler R (ed), *Neurovascular Surgery*, New York: Mc-Graw-Hill, 1995:603-624
12. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J: Effect of fluid intake and antihypertensive treatment on cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 20(11): 1511-1515, 1989
13. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP: The international cooperative study on timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73: 18-37, 1990
14. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM: The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: A prospective study. *Neurology* 33: 424-436, 1983
15. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH: Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 100: 215-224, 2004

16. Macdonald RL, Weir B: Cerebral Vasospasm. San Diego: Academic Press 2001: 387-389
17. McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR: Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 83(3): 430-434, 1995
18. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT 3rd, Diringer MN, Pilgram TK, Dacey RG Jr: Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *J Neurosurg* 88(1): 38-42, 1998
19. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T: Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 91(6): 947-952, 1999
20. Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE, Zagardo MT, Simard JM, Aldrich EF, Sloan MA, Maurer PK, Okawara SH: Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 39(10): 751-759, 1997
21. Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE: Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 27:729-739, 1990
22. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, Kasuya H, Wellman G, Keller E, Zauner A, Dorsch N, Clark J, Ono S, Kiris T, Leroux P, Zhang JH: Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: Time for a new world of thought. *Neurol Res* 31(2):151-158, 2009
23. Ropper AH, Gress DR, Diringer MN, Green DM, Mayer SA, Bleck TP: Neurological and neurosurgical intensive care, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 391
24. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Gonzalez G, Yamada K, Schaefer PW, Schwamm LH, Ogilvy CS, Sorensen AG: Diffusion- and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30(3): 599-605, 1999
25. Sencer S, Kiris T, Sencer A, Yaka U, Sahinbas M, Aydin K, Tiryaki B, Karasu A, Agus O, Ozkan M, Imer M, Unal F: Diffusion and perfusion MRI findings with clinical correlation in patients with subarachnoid haemorrhage related vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 104: 245-248, 2008
26. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, Sevilla EA, Torner JC: Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 39(11): 1514-1518, 1989
27. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y: Transcranial doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25(11): 2187-2197, 1994
28. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L: Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 23(6): 699-704, 1988
29. Song JK, Elliott JP, Eskridge JM: Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm. *Neuroimaging Clin N Am* 7: 819-835, 1997
30. Stober T, Anstatt T, Sen S, Schimrigk K, Jäger H: Cardiac arrhythmias in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 93(1-2): 37-44, 1988
31. Taneda M: Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of late ischemic symptoms. *J Neurosurg* 57: 622-628, 1982
32. Weir B, Macdonald RL: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: An overview. In: Wilkins RH and Rengachary SS (eds), *Neurosurgery*. New York: McGraw Hill, 1996: 2191-2214
33. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA: Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 22(12): 1519-1524, 1991
34. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 17(2): 137-140, 1985
35. Zabramski JM, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. *Neurosurgery* 18: 1-6, 1986