

Epidemiologia

Częstość występowania tętniaków wewnątrzczaszkowych w ogólnej populacji ocenia się na ok. 2–5%. W zależności od tego, czy tętniaki są rozpoznawane jako objawowe czy jako przypadkowo wykryte, częstość ta waha się od 0,2 do 9%. Ponad połowa tych tętniaków nie pęka w czasie życia pacjenta, a częstość rozpoznawania niepękniętych tętniaków w angiografii mózgowej waha się od 1,1 do 6,5%. Tętniaki rzadko występują u dzieci i częstość ich występowania wzrasta z wiekiem; również częściej tętniaki występują u kobiet (stosunek 60/40), różnica ta jest szczególnie widoczna od piątej dekady życia.

Częstość występowania krwotoku podpajęczynówkowego z tętniaka szacowana jest na 10–11/100 000 populacji rocznie; nieco większa jest w Finlandii (15/100 000/rok) i najwyższa w Japonii (ponad 20/100 000/rok). Ryzyko krwotoku podpajęczynówkowego wzrasta niemal w sposób liniowy wraz z wiekiem od poniżej 1/100 000/rok w wieku poniżej 20 lat do ok. 30–60/100 000/rok po 40. r.ż. Średni wiek wystąpienia pierwszego krwotoku podpajęczynówkowego to 50.–60. r.ż.

W ostatnich dekadach częstość występowania krwotoku z tętniaka obniża się, a przyczyną jest głównie rozpowszechnienie wykonywania badań tomografii komputerowej i wykrywanie tętniaków przed krwotokiem oraz po części może to być związane ze zmniejszeniem liczby palących i również prawdopodobnie z poprawą leczenia nadciśnienia tętniczego (Rinkel i wsp., 1998; Stehbens, 1983; Fox, 1983; Linn i wsp., 1996).

Etiologia tętniaków

Powstawanie tętniaków wewnątrzczaszkowych jest złożonym wieloczynnikowym procesem obejmującym wrodzone predyspozycje, jak również miejscowe czynniki środowiskowe, które prowadzą do osłabienia ściany tętnicy i jej uwypuklenia z wytworzeniem tętniaka. Dowo-

dami wskazującymi na udział czynników genetycznych w patogenezie tętniaków są doniesienia o rodzinnym występowaniu tętniaków wśród blisko spokrewnionych, istotnie większa częstość tętniaków w takich zespołach, jak: torbielowatość nerek (*Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*, ADPKD), niedobór kolagenu typu III, zespół Ehlersa-Danlosa. Potwierdzeniem udziału czynników nabytych w patogenezie tętniaków są: wyraźny związek częstości występowania tętniaków z wiekiem, powstawanie nowych tętniaków w ciągu życia, powstawanie tętniaków w miejscu podziału dużych tętnic podstawy, gdzie wpływ czynnika hemodynamicznego na ścianę naczynia jest największy. Histopatologiczne zmiany stwierdzane w ścianie tętniaka obejmują: ubytki w blaszce elastycznej wewnętrznej, ścięczenie warstwy mięśniowej (Ładziński i wsp., 1996; Marchel i wsp., 1991; Wiebers, Torres, 1992; Stehbens, 1989; Lisowska-Myjak, 1999).

Czynniki ryzyka wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego, powstawania tętniaków i ich powiększania się

Niezależnymi, możliwymi do modyfikacji czynnikami ryzyka wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego wydają się jedynie palenie papierosów, spożywanie alkoholu i nadciśnienie tętnicze (klasa III wiarygodności).

Palenie papierosów

Palenie papierosów jest niezależnym i najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego z tętniaka, co potwierdzono w wielu badaniach. W USA i Europie palacze stanowią 45–75%

pacjentów z pękniętym tętniakiem, podczas gdy w ogólnej populacji częstość ta wynosi 20–35%. Palenie papierosów jest bardziej związane z krwotokiem podpajęczynówkowym niż z innymi postaciami udarów mózgu. Spośród chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym u 38–51% wystąpienie krwotoku można przypisać paleniu papierosów. Badania wskazują, że palenie ponad 20 papierosów dziennie, długi okres palenia i rzadsze okresy przerwy w paleniu, w porównaniu z grupą kontrolną, są częściej związane z wystąpieniem krwotoku podpajęczynówkowego. Palenie papierosów zwiększa ryzyko krwotoku proporcjonalnie do liczby wypalanych papierosów, niemniej jednak mechanizm tego zwiększonego ryzyka pozostaje niejasny. Wartości ciśnienia tętniczego są na ogół niższe u palaczy w porównaniu z niepalącymi, mimo to jednak wypalenie papierosa powoduje nagły wzrost ciśnienia tętniczego krwi na ok. 3 godz. i być może ten wzrost powoduje pęknięcie tętniaka. Może to mieć istotne znaczenie, gdyż długoletnie palenie prowadzi do osłabienia ściany tętnic, co może sprzyjać powstawaniu i powiększaniu tętniaka, być może w ten sposób także doprowadza do uwolnienia enzymów proteolitycznych do krążenia. Potwierdza tę koncepcję fakt, że byli palacze mają również zwiększone ryzyko krwotoku, niemniej jednak mniejsze niż obecnie palący. Palenie papierosów wydaje się najważniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwotoku z wykrytego niepękniętego tętniaka, niezależnie od jego wielkości, płci i wieku pacjenta w momencie rozpoznania; palenie przyspiesza powiększanie się tętniaka, co bardzo sprzyja jego pęknięciu.

Zaburzenie stosunku poziomu elastazy i α -1-antytrypsyny w surowicy u palaczy wydaje się sprzyjać powstawaniu tętniaków i krwotokowi podpajęczynówkowemu. Jest bardzo prawdopodobne, że regularne palenie papierosów zwiększa aktywność elastazy w ścianie tętnicy i wspólnie z działaniem czynnika hemodynamicznego może powodować powstanie tętniaka i jego szybkie powiększanie prowadzące do krwotoku.

Spożywanie alkoholu

Znaczenie alkoholu jako czynnika ryzyka wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego nie jest tak dokładnie zbadane jak palenie papierosów, niemniej jednak wiele badań wskazuje, że spożywanie alkoholu zwiększa niezależnie od palenia papierosów, wieku i nadciśnienia tętniczego ryzyko krwotoku z tętniaka. Ocenia się, że ok. 13–16% przypadków krwotoku podpajęczynówkowego można przypisać nadmiernemu spożywaniu alkoholu. Wydaje się, że ryzyko krwotoku wzrasta, kiedy tygodniowe spożycie alkoholu przekroczy 150 g, przy mniejszym

spożyciu ryzyko nie zmienia się w stosunku do abstynencji. Spożywanie alkoholu nie jest czynnikiem ryzyka powstawania i powiększania się tętniaków, jak również występowania tętniaków mnogich. Zmiany poziomu ciśnienia tętniczego po spożyciu alkoholu wydają się odgrywać główną rolę w mechanizmie krwotoku: przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego z równoczesnym obkurczeniem tętniczek może prowadzić do pęknięcia istniejącego tętniaka.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze wydaje się mniej znaczące dla krwotoku podpajęczynówkowego w porównaniu z innymi postaciami udarów mózgu. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w grupie chorych po krwotoku podpajęczynówkowym waha się od 20 do 45% i jest nieco wyższa niż w ogólnej populacji. W niektórych publikacjach, uwzględniających inne czynniki ryzyka krwotoku, analiza wieloczynnikowa nie wykazała, aby nadciśnienie tętnicze było istotnym czynnikiem ryzyka krwotoku podpajęczynówkowego. Jednak nadciśnienie tętnicze istotnie pogarsza rokowanie w przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego i wyłączenie z analizy chorych o niepomyślnym przebiegu krwotoku z tętniaka w niektórych publikacjach może po części tłumaczyć brak istotnego wpływu nadciśnienia tętniczego na ryzyko krwotoku. U ok. 20–30% chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym można powiązać wystąpienie pęknięcia tętniaka z istniejącym nadciśnieniem tętniczym. Podsumowując, należy jednak stwierdzić, że nadciśnienie tętnicze powinno być analizowane jako ważny czynnik ryzyka wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego, jak również niepomyślnego przebiegu po pęknięciu tętniaka.

Rodzinne występowanie tętniaków

W ok. 5–8% przypadków krwotoku podpajęczynówkowego z tętniaka stwierdza się przebyty krwotok z tętniaka w pierwszym lub drugim stopniu pokrewieństwa. Sposób uzyskania danych, głównie przez wywiad, powoduje ryzyko fałszywie pozytywnych danych dotyczących rodzinnego występowania tętniaków. Mimo to istnieją dobrze udokumentowane dane rodzinnego występowania tętniaków, które jednak są bardzo rzadkie.

Inne czynniki ryzyka

Poza wymienionymi na wstępie czynnikami ryzyka (płeć żeńska, wiek) oraz powyżej (palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu oraz nadciśnienie tętnicze) uwzględnia się wiele innych czynników w patogenezie tętniaków i występowania krwotoku podpajęczynówkowego (klasa IV wiarygodności). Obejmują one: miażdżycę, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, odmienności w budowie koła tętniczego podstawy mózgu, malformacje tętniczo-żyłne. W tych przypadkach wpływ czynnika hemodynamicznego oraz zmiany w budowie ściany tętnicy głównie decydują o powstaniu tętniaka (Juvela i wsp., 1993; 2001; Juvela, 1996; Kissela i wsp., 2002; Ronkainen i wsp., 1993; Stehbins, 1989; Teunissen i wsp., 1996; Wiebers i wsp., 2003; Lisowska-Myjak, 1999).

Krwotok podpajęczynówkowy

Objawy kliniczne

Typowe objawy kliniczne krwotoku podpajęczynówkowego to nagły, silny ból głowy, o natężeniu wcześniej niewystępującym, często o charakterze rozpierającym. Na ogół towarzyszą temu nudności, wymioty; dołącza się usztywnienie i ból karku. U ok. 45% chorych występuje utrata przytomności. Jej przyczyną jest nagły wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego osiagający lub przewyższający średnie ciśnienie tętnicze z następową tamponadą mózgu. Mogą pojawić się objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych, najczęściej III i VI; krwotok do ciała szklistego oka. W ok. 26% przypadków występują napady padaczkowe. Nieco rzadziej pojawiają się inne objawy, jak gorączka, światłowstręt czy objawy ogniskowe.

Pomimo dość charakterystycznych objawów krwotok podpajęczynówkowy nadal czasami nie jest rozpoznawany. U części chorych w okresie poprzedzającym krwotok występują objawy ostrzegawcze, np. uporczywe napadowe bóle głowy, przemijające uszkodzenie nerwu III lub VI. Objawy te, mogące być wynikiem powiększania się tętniaka lub niewielkiego krwawienia (*minor leak*), powinny zawsze zwrócić uwagę lekarza i ukierunkować diagnostykę również na tętniaka, co wobec możliwości naczyniowej diagnostyki nieinwazyjnej jest obecnie łatwiejsze.

Patofizjologia krwotoku podpajęczynówkowego z tętniaka

Nadciśnienie śródczaszkowe

W momencie krwotoku z tętniaka dochodzi do nagłego, ostro przebiegającego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Zwykle osiąga ono wartość średniego ciśnienia tętniczego krwi lub nawet ciśnienia skurczowego, powodując w niektórych przypadkach blokadę przepływu mózgowego krwi. Badania dynamiki ciśnienia wewnątrzczaszkowego przeprowadzone przez Nornesa pozwoliły mu na przedstawienie dwóch wzorów zmian ciśnienia śródczaszkowego po krwotoku z tętniaka. Typ I – występuje nagły wzrost ciśnienia śródczaszkowego, które osiąga wartość ciśnienia rozkurczowego krwi. Następnie równie szybko obniża się do niższej wartości, aby kolejno stopniowo wzrastać i osiągnąć stały wysoki poziom. Badania autopsyjne w tych przypadkach wykazują głównie obrzęk mózgu i niewielką ilość skrzepów krwi. Dla tego typu zmian po krwotoku wprowadzono termin *ischemic-oedematous lesion*. Początkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowane jest głównie przemieszczeniem płynu mózgowo-rdzeniowego do kanału kręgowego, obrzęk mózgu zaś jest przyczyną następnego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Typ II – występuje gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, które osiąga wartość zbliżoną do ciśnienia skurczowego krwi. Tak wysokie ciśnienie utrzymuje się na stałym lub tylko nieco niższym poziomie. Badania autopsyjne w tych przypadkach wykazują tamponadę krwią zbiorników podstawy, krwiaki śródmózgowe i wewnątrzkomorowe. Ten typ zmian określono jako *hemorrhagic-compression lesion*. W większości przypadków ten typ zmian ciśnienia śródczaszkowego doprowadza do nieodwracalnego uszkodzenia pnia mózgu i śmierci chorych.

Nadciśnienie tętnicze

Wysokie ciśnienie tętnicze stwierdzane po krwotoku podpajęczynówkowym jest odpowiedzią na gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego po krwotoku (odruch Cushinga). Jest to obronny mechanizm organizmu w celu zapewnienia ciśnienia przepływu (*Cerebral Perfusion Pressure*) w momencie wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. W momencie krwotoku i bezpośrednio po nim warunkuje utrzymanie mózgowego przepływu krwi. Należy podkreślić, że utrzymujące się podwyższone ciśnienie tętnicze po krwotoku jest reakcją fizjologiczną i nie ma uzasadnienia dla jego bardzo aktywnego, farmakologicznego obniżania. W badaniach Nornesa ciśnienie

tętnicze krwi mierzone 1–2 min po krwotoku osiągało wartość 240/125 mm Hg przy równoczesnym wzroście ciśnienia śródczaszkowego do 165 mm Hg.

Ogólnoustrojowe następstwa krwotoku

Zmiany w zapisie EKG

Najczęściej stwierdzanymi zmianami w zapisie EKG są: wydłużenie czasu Q-T, odwrócenie fali T, wybitna fala U, uniesienie lub obniżenie odcinka S-T, zaburzenia rytmu serca. W większości przypadków powyższe zmiany obserwowane są we wczesnym okresie po krwotoku, u niektórych pojawiają się w momencie wystąpienia objawów skurczu naczyniowego. Powyższe zmiany korelują ze znacznie podwyższonym poziomem katecholamin w surowicy krwi po krwotoku. Stosowanie β -blokerów powoduje ustąpienie tych katecholaminozależnych zmian.

Zaburzenia wodno-elektrolitowe

Zaburzenia wodno-elektrolitowe stwierdza się u ok. 30% chorych po krwotoku z tętniaka. Najczęstszą postacią jest hiponatremia. Wcześniej uważano, że hiponatremia jest następstwem nadmiernego, niekontrolowanego wydzielenia hormonu antydiuretycznego (SIADH) wskutek krwotocznego lub niedokrwiennego uszkodzenia okolicy podwzgórza. Późniejsze badania wykazały, że w następstwie działania peptydu natriuretycznego, zarówno przedsionkowego (ANP), ale głównie – jak się wydaje – mózgowego (BNP), dochodzi do nadmiernego wydalania sodu przez nerki z następującą utratą wody z łożyska naczyniowego, co w rezultacie doprowadza do hiponatremii hipowolemicznej. Leczenie tego zespołu, w odróżnieniu od postępowania w SIADH, polega na zwiększonej podaży płynów izotonicznych z suplementacją sodu oraz płynów koloidowych w celu utrzymaniu wody w łożysku naczyniowym.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

U ok. 3–4% pacjentów po krwotoku z tętniaka dochodzi do krwawienia z przewodu pokarmowego z wrzodu Cushinga. Najczęściej to powikłanie występuje przy krwotoku z tętniaków układu kręgowo-podstawnego i tętnicy łączącej przedniej. Ryzyko jego wystąpienia jest również większe u chorych w stanie śpiączki (Nornes, 1973; 1978; Trojanowski, 1984; Andreoli i wsp., 1987; Doczi i wsp., 1981; Harrington, 1996).

Rokowanie w przebiegu krwotoku

Rokowanie w przebiegu krwotoku z pękniętego tętniaka jest bardzo poważne. Około 10–15% pacjentów umiera bezpośrednio po krwotoku przed uzyskaniem jakiegokolwiek pomocy lekarskiej; spośród tych, którzy przeżyli krwotok i trafili do szpitala, ok. 30–50% umiera z powodu bezpośrednich następstw krwotoku lub powikłań krwotoku i leczenia. W grupie zgonów z powodu krwotoku 74% następuje w okresie 24 godz. od zachorowania. Pęknięte tętniaki pozostawione bez leczenia są przyczyną zgonów ok. 30% pacjentów w okresie 6 miesięcy z powodu powtórnego krwawienia. Po 6 miesiącach ryzyko powtórnego krwotoku szacowane jest na ok. 3% rocznie, śmiertelność w odległych krwotokach oceniana jest na ok. 60% (Doczi i wsp., 1981; Hop i wsp., 1997; Inagawa, 2001; Nishioka i wsp., 1984; Pakarinen, 1967).

Diagnostyka

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest tomografia komputerowa (CT) głowy, która – jeśli jest wykonana do 24 godz. po zachorowaniu – pokazuje krew w przestrzeni podpajęczynówkowej w 92% przypadków. Czułość tej diagnostyki maleje wraz z upływem czasu po krwotoku.

Diagnostyczne nakłucie łądźwiowe powinno być zawsze wykonane w przypadku negatywnego badania CT u pacjentów z typowymi objawami klinicznymi krwotoku podpajęczynówkowego lub braku możliwości wykonania badania CT.

Czteronaczyniowa arteriografia mózgowa jest wciąż „złotym standardem” w diagnostyce tętniaków wewnątrzczaszkowych. Pozwala ona rozpoznać tętniaka, jego lokalizację, liczbę tętniaków oraz ocenić istotne z punktu widzenia neurochirurga dynamiczne aspekty krążenia mózgowego (znaczenie anomalii naczyniowych koła tętniczego podstawy mózgu). U ok. 20–25% chorych angiografia wykonana bezpośrednio po krwotoku może nie pokazać źródła krwawienia. Możliwe przyczyny tego faktu to skurcz naczyniowy, zakrzep w worku tętniaka, błędna interpretacja. Powtórzona po okresie co najmniej tygodnia arteriografia pozwala wykazać uprzednio niewidoczny tętniak u dalszych 1–2% chorych.

Angiografia tomografii komputerowej (angio-CT) ma również zastosowanie w diagnostyce tętniaków, jednak z powodu metodyki badania pokazuje tylko statyczny obraz układu naczyniowego mózgu, co może stanowić problem przy planowaniu leczenia operacyjnego; z drugiej jednak strony jest niezwykle przydatna, wręcz nieodzowna, przy planowaniu leczenia wewnątrzczaszkowego, pozwalając na precyzyjną ocenę anatomii tętniaka.

Badanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce tętniaków ma ograniczoną wartość. Praktycznie jest pomocne jedynie w przypadku tętniaków olbrzymich, w których znaczna część worka tętniaka jest wypełniona skrzepami krwi i niewidoczna w badaniach arteriograficznym czy angio-CT.

Przeznaczskowa ultrasonografia (*Transcranial Doppler ultrasonography*) jest powszechnie stosowana w nieważymynej diagnostyce i monitorowaniu skurczu naczyniowego. Wartość tego badania w ostatnich latach jest dyskutowana, niemniej jednak przyrost prędkości przepływu w kolejnych, codziennych badaniach o 25% może zdecydowanie wskazywać na narastanie skurczu naczyniowego i dopiero prędkość przepływu 200 cm/s i więcej bardzo dobrze koreluje z pokrwotocznym skurczem naczyniowym (Leblanc, 1987; Kassel i wsp., 1990a; Atlas, 1993; Forster i wsp., 1978; Aaslid i wsp., 1984; Matsumoto i wsp., 2001).

Powikłania krwotoku podpajęczynówkowego z tętniaka

Powtórny krwotok

Powtórne krwawienie z tętniaka jest najpoważniejszym powikłaniem naturalnego przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego. Ryzyko ponownego pęknięcia tętniaka jest największe w okresie pierwszych 24 godz., ok. 4%, i następnie sięga 1–2%/dobę w okresie 4 tygodni. Prospektywne badania pokazują, że skumulowane ryzyko powtórnego krwotoku sięga 30% w okresie pierwszego miesiąca po krwotoku i następnie stabilizuje się na poziomie 3%/rok. W okresie 6 miesięcy po krwotoku z tętniaka ok. 30% chorych umiera z powodu powtórnego krwotoku z niezabezpieczonego tętniaka. Według danych *Cooperative Aneurysm Study* większe ryzyko ponownego krwawienia występuje u kobiet, u chorych w cięższym stanie klinicznym oraz u chorych z ciśnieniem tętniczym przekraczającym 170 mm Hg przy przyjęciu. Najbardziej skutecznym sposobem postępowania zabezpieczającym chorego przed powtórnym krwotokiem z tętniaka jest jego chirurgiczne lub wewnątrznaczyniowe wyłączenie z krążenia. Inne sposoby postępowania są mniej skuteczne. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, zarówno u osób z nadciśnieniem, jak również u osób bez wcześniej rozpoznanego nadciśnienia, zmniejsza ryzyko powtórnego krwotoku. Podobnie sam reżim łóżkowy w badaniach z randomizacją okazał się mało skuteczny w zapobieganiu powtórnemu krwotokowi. Niemniej jed-

nak oba wymienione sposoby powinny być włączone jako część ogólnego postępowania z chorymi po krwotoku z tętniaka. Stosowanie leków antyfibrynolitycznych, wg *Cooperative Aneurysm Study*, zmniejsza częstość powtórných krwotoków, jednak równocześnie zwiększa istotnie częstość powikłań niedokrwiennych po krwotoku. Nie ma więc uzasadnienia dla rutynowego stosowania leków antyfibrynolitycznych u chorych po krwotoku, niemniej jednak wg aktualnych wytycznych American Heart Association w rzadkich, wyjątkowych sytuacjach ich stosowanie może być uzasadnione, np. u chorych z małym ryzykiem wystąpienia skurczu naczyniowego (wielkość krwotoku wg Fishera), u których z różnych powodów należy odroczyć leczenie operacyjne (Kassel, Torner, 1983; Torner i wsp., 1981; Marchel, 1993).

Pokrwotoczny skurcz naczyniowy

Skurcz naczyniowy jest drugim, obok powtórnego krwotoku, najpoważniejszym powikłaniem pęknięcia tętniaka i stanowi istotny czynnik wpływający na ogólne wyniki leczenia tętniaków, w aspekcie śmiertelności i trwałego inwalidztwa. Definiowany jest jako zwężenie światła dużych tętnic podstawy mózgu, najczęściej z następowym obniżeniem przepływu mózgowego na obwodzie, w obszarze perfuzji objętych skurczem tętnic. Dorsch i King na podstawie analizy ponad 1000 doniesień na temat tętniaków w okresie od 1960 r. stwierdzili udokumentowany angiograficznie skurcz u 43% chorych; zawiązując analizę do pacjentów z arteriografią wykonaną w drugim tygodniu po krwotoku, aż u blisko 70% widoczny był skurcz naczyń podstawy mózgu. Należy przypuszczać, że gdyby angiografię wykonywać codziennie, to częstość występowania angiograficznego skurczu sięgnęłaby 100%. Występowanie angiograficznego skurczu ma dość typowy przebieg: rozpoczyna się między 3.–5. dniem po krwotoku, największe nasilenie wykrywa się pomiędzy 5.–14. dniem i stopniowo wycofuje się w okresie do 4 tygodni. Stwierdzenie angiograficznego skurczu przed 3. dobą po krwotoku nasuwać musi podejrzenie wcześniejszych krwawień lub innej przyczyny zwężenia światła naczyń. U ok. połowy chorych z angiograficznym skurczem naczyniowym występują objawy kliniczne niedokrwienia, tzw. skurcz objawowy, które mogą mieć charakter przemijający lub rozwinąć się do pełnego udaru niedokrwiennego. Około 15–20% chorych z objawowym skurczem naczyniowym umiera lub pozostaje inwalidami mimo zintensyfikowanego leczenia. Skurcz objawowy najczęściej występuje między 7.–8. dniem po krwotoku lub ok. 1–2 dni po wystąpieniu skurczu angiograficznego. Należy podkreślić, że objawy ogniskowe mogą ustąpić całkowicie, mimo utrwalonego skurczu angiograficznego.

Najważniejszym, podkreślanym w piśmiennictwie, czynnikiem prognostycznym wystąpienia skurczu naczyniowego jest wielkość krwotoku oceniana na podstawie objętości krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, widocznej w CT wykonanej bezpośrednio po zachorowaniu. W przypadkach braku widocznej krwi w zbiornikach lub jej niewielkiej ilości (gr. 1 i 2 wg Fishera) ryzyko skurczu wynosi 5,6%, natomiast aż u 94% chorych z rozległym krwotokiem widocznym w zbiornikach podstawy (gr. 3 wg Fishera) wystąpiły masywne objawy skurczu naczyniowego. Najnowsze publikacje wskazują, że nie tylko objętość krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, lecz również procent oczyszczania przestrzeni podpajęczynówkowej z krwi w kolejnych dniach są czynnikami prognostycznymi wystąpienia skurczu naczyniowego. Według prospektywnych badań przeprowadzonych w USA i Europie, obejmujących blisko 3500 pacjentów w 5 różnych kontrolowanych badaniach wieloośrodkowych, również palenie papierosów zwiększa istotnie statystycznie częstość występowania objawowego skurczu naczyniowego po krwotoku z tętniaka. Co do innych czynników wymienianych w piśmiennictwie, jak stan kliniczny, lokalizacja tętniaka, wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, nie ma jednoznacznej opinii.

Patomechanizm skurczu naczyniowego nie jest do końca jednoznacznie wyjaśniony. Niewątpliwy jest jednak fakt, potwierdzony eksperymentalnie i obserwacjami klinicznymi, że czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie skurczu naczyń jest wynaczyniona do przestrzeni podpajęczynówkowej krew. Oksyhemoglobina, inne formy hemoglobiny i produkty jej rozpadu zdają się odgrywać znaczącą rolę w powstaniu skurczu naczyń. Zaburzenia równowagi pomiędzy śródbłonkowym czynnikiem rozszerzającym (głównie tlenkiem azotu [NO]) a uwalnianiem śródbłonkowego czynnika kurczącego (głównie endoteliny-1) przez śródbłonek wydają się procesami odpowiedzialnymi za wystąpienie skurczu naczyń. W przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego procesy regulujące napięcie ściany naczyń przez aktywność komórek mięśniowych również ulegają zaburzeniu; stwierdza się zwiększoną aktywność kinazy proteinowej C odgrywającej główną rolę w skurczu mięśniówki. Dokładny mechanizm powstawania opisanych zaburzeń w komórkach śródbłonka i mięśniówki naczyń nie jest wyjaśniony.

W początkowej fazie skurczu zwężenie naczyń jest podatne na leki naczyniorozszerzające, jak np. papawerynę; jednak przedłużający się skurcz mięśniówki powoduje powstanie wtórnych zmian w ścianie naczynia: hiperplazji śródbłonka, włóknienia w warstwie podśródbłonkowej, co powoduje pogrubienie ściany naczynia i utrwalenie zwężenia jego światła, czyniąc je niepodatnym na stosowane leki naczyniorozszerzające. Udział i znaczenie obu procesów, a więc odwracalnego skurczu naczyń (*vasoconstriction*) i utrwalonego zwężenia na-

czyń (*angiopatia*) w powstaniu pokrwotocznego skurczu naczyń (*vasospasm*) wymagają dalszych badań, zwłaszcza w aspekcie relacji czasowych po krwotoku.

Teoria wskazująca na udział reakcji zapalnych w powstawaniu pokrwotocznego skurczu naczyń, o ile znajduje pewne potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych i są dowody na skuteczność stosowania leków przeciwzapalnych w zapobieganiu skurczowi naczyń w modelach zwierzęcych, o tyle brak jest jednoznacznego potwierdzenia tych obserwacji u ludzi.

W zapobieganiu wystąpieniu skurczu naczyniowego należy pamiętać, aby unikać sytuacji klinicznych zwiększających ryzyko przejścia skurczu angiograficznego w skurcz objawowy. Nie należy stosować leków antyfibrynolitycznych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji wspomnianych wcześniej. Należy dbać o prawidłowe wypełnienie łożyska naczyniowego przez podaż płynów, gdyż hipowolemia, dość częsta po krwotoku, sprzyja wystąpieniu niedokrwienia. Obniżanie podwyższonego ciśnienia tętniczego musi być wykonywane bardzo ostrożnie, należy pamiętać, że zbytne obniżenie ciśnienia przy porażonej autoregulacji zwiększa ryzyko obniżenia przepływu krwi i niedokrwienia mózgu. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe w przypadkach masywnego krwotoku podpajęczynówkowego z tamponadą zbiorników podstawy, czy też w przypadkach ostrego wodogłowia lub krwotoku dokomorowego, powinno być, po wyłączeniu tętniaka, aktywnie leczone mannitolem, drenażem komorowym, gdyż obniżenie ciśnienia perfuzyjnego może nasilić niedokrwienie mózgu.

W zapobieganiu i leczeniu skurczu naczyniowego stosowane są następujące metody: terapia 3-H (hiperwolemia, hemodylucja, nadciśnienie indukowane), blokery kanału wapniowego (nimodypina), podawanie tkankowego aktywatora plazminogenu do przestrzeni podpajęczynówkowej po zaklipsowaniu tętniaka, angioplastyka, stały wlew siarczanu magnezu, leki antyoksydacyjne (21-aminosteroid, tirilazad) oraz próby nowych terapii: inhibitory kinazy proteinowej (Fasudil HCL), donory NO (nitroprusydek sodu podawany dokomorowo), statyny.

Terapia 3-H jest najpowszechniej stosowanym postępowaniem terapeutycznym po krwotoku z tętniaka w leczeniu niedokrwienia mózgu w przebiegu skurczu naczyniowego. Niektórzy wskazują, że leczenie to jest bardziej skuteczne, gdy jest rozpoczęte przed wystąpieniem objawów niedokrwienia mózgu, bezpośrednio po zaklipsowaniu tętniaka. Komplikacje terapii hemodynamicznej występują u ok. 20% leczonych i obejmują: obrzęk płuc, udar krwotoczny, obrzęk mózgu.

Stosowanie antagonistów kanału wapniowego jest szeroko rekomendowane w profilaktyce i leczeniu pokrwotocznego skurczu naczyniowego. Metaanalizy badań z randomizacją dotyczących stosowania nimodypiny w zapobieganiu i leczeniu objawowego skurczu na-

czyniowego potwierdziły istotną skuteczność tego leku podawanego doustnie (60 mg co 6 godz.), jak i w wybranych sytuacjach dożylnie (2 mg/godz.). Stosowanie innego blokera kanału wapniowego: nikardypiny, nie zyskało szerszego uznania, głównie z powodu zdecydowanie częstszych powikłań.

Koncepcja rozpuszczania skrzepów krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, jak najwcześniej po krwotoku, w zapobieganiu skurczowi naczyniowemu wydaje się mieć dobre podstawy teoretyczne. Badania kliniczne bez randomizacji oraz z randomizacją prowadzone metodą ślepej próby wykazały, że podanie 10 mg rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) jest postępowaniem bezpiecznym. Skuteczność w zmniejszeniu częstości skurczu naczyniowego jest mniejsza, niż by się można spodziewać, i ogranicza się głównie do przypadków masywnego krwotoku podpajęczynówkowego: gr. 3 wg Fishera.

U ok. 70% chorych ze skurczem objawowym można spodziewać się poprawy klinicznej po wykonaniu angioplastyki: rozszerzenia zwężonych odcinków tętnic podstawy przy użyciu technik wewnątrznaczyniowych. Okno terapeutyczne wynosi 6 do maksimum 12 godz. od wystąpienia objawów klinicznych. Przy użyciu balonu można rozszerzyć tylko proksymalne odcinki tętnic podstawy, dlatego też łączy się często angioplastykę z dotętnicznym podaniem przez mikrocewnik papaweryny w celu rozszerzenia tętnic obwodowo. Niektórzy autorzy kwestionują rzeczywistą skuteczność tej metody postępowania.

Badania eksperymentalne pokazują, że stosowanie preparatów magnezu redukuje skurcz naczyniowy oraz zmniejsza zakres udaru niedokrwiennego w doświadczalnym krwotoku podpajęczynówkowym. Wyniki pierwszych badań z randomizacją wskazują na skuteczność podawania siarczanu magnezu u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym w zapobieganiu niedokrwieniu mózgu oraz wystąpieniu utrwalonych deficytów neurologicznych.

Duże wieloośrodkowe badania nad skutecznością syntetycznego 21-aminosteroidu (tirilazad) w leczeniu skurczu naczyniowego nie potwierdziły pozytywnego wpływu tej terapii z wyjątkiem zmniejszenia śmiertelności w 4 i 5 gr. po krwotoku przy zastosowaniu uznanych sposobów postępowania.

W różnych fazach badań klinicznych jest zastosowanie nowych metod leczenia skurczu naczyniowego po krwotoku z tętniaka. Inhibitor kinazy proteinowej C i Rho kinazy podawany zarówno dożylnie, jak i dotętniczo zmniejsza częstość występowania objawowego skurczu naczyniowego. Skuteczność leczenia wymaga jednak dalszych badań klinicznych.

Podjęmowane są próby kliniczne podawania NO do płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez podawanie nitroprusydku sodu (donor NO) dokomorowo w najcięższych

przypadkach klinicznych, gdy inne metody leczenia okazują się nieskuteczne. Te badania są we wczesnej fazie eksperymentu klinicznego.

Statyny są uznanym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi oraz poprawiającym funkcję śródbłonna. Jest to również grupa leków będących inhibitorami ADMA (*Asymmetric Dimethyl L-Arginine*), która jest endogennym inhibitorem śródbłonkowej syntetazy NO. Opublikowane w drugiej połowie 2005 r. wyniki fazy II badań klinicznych nad skutecznością stosowania statyn w leczeniu skurczu naczyniowego, zmniejszenia deficytów neurologicznych w jego przebiegu i poprawy autoregulacji krążenia mózgowego potwierdzają obserwacje eksperymentalne, niemniej wymagają dalszych zaawansowanych badań klinicznych (Dorsch, King, 1994; Fischer i wsp., 1980; Harrod i wsp., 2005; Treggiari-Venzi i wsp., 2001; Weir i wsp., 1998; Van den Bergh i wsp., 2005; Haley i wsp., 1997; Tanaka i wsp., 2005; Tseng i wsp., 2005).

Postępowanie w ostrym okresie po krwotoku

Ogólne zasady

Pacjenci z krwotokiem podpajęczynówkowym z podejrzeniem pękniętego tętniaka lub z już rozpoznany tętniakiem powinni być jak najszybciej przewiezieni do ośrodka, w którym można zaopatrzyć tętniak i leczyć powikłania przebytego krwotoku podpajęczynówkowego. Zabezpieczenie podstawowych funkcji życiowych: oddychania i krążenia, jest oczywiste. Pacjenci nieprzytomni (9 i mniej pkt. w *Glasgow Coma Scale*) muszą być zaintubowani; stałe monitorowanie saturacji O₂ jest obowiązkowe; należy zapewnić dostęp do żyły, pobrać krew na podstawowe badania biochemiczne oraz badania układu krzepnięcia. Należy podać dożylnie płyny elektrolitowe w celu utrzymania normo- lub niewielkiej hiperwolemii; hipowolemia może być jatrogenną przyczyną powikłań niedokrwiennych i zakrzepowo-zatorowych. Powinno się unikać płynów zawierających glukozę, gdyż u większości chorych po krwotoku stwierdza się stresopochodną hiperglikemię, a duże stężenie glukozy we krwi jest niezależnym czynnikiem rokowniczym niepomyślnego przebiegu leczenia. Podaż płynów powinna wynosić ok. 2500–3000 ml/dobę. Ścisły reżim łóżkowy obowiązuje; profilaktyczne stosowanie niskocząsteczkowych heparyn nie zmienia ostatecznych wyników leczenia, natomiast stosowanie uciskowych pończoch na kończyny dolne dla zmniejszenia ryzyka zakrzepicy żylniej jest obowiązkowe, podobnie jak u wszystkich chorych po udarach mózgu.

Postępowanie lekarskie musi być bardzo rozważne, należy pamiętać o dwóch podstawowych następstwach krwotoku podpajęczynówkowego we wczesnym okresie: nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym i nadciśnieniu tętniczym. W momencie krwotoku gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego powoduje, że gradient ciśnienia przez ścianę tętniaka jest bliski zeru, co wywołuje zatrzymanie krwotoku i początek kaskady krzepnięcia z wytworzeniem skrzepu krwi w miejscu pęknięcia. Od-ruchowy wzrost ciśnienia tętniczego przywraca krążenie mózgowe i stabilizuje ciśnienie perfuzyjne przepływu. Na granicy ściany tętniaka wytwarza się nowa równowaga ciśnień: wewnątrz tętniaka – ciśnienie tętnicze; zewnątrz tętniaka – ciśnienie wewnątrzczaszkowe; oba ciśnienia są wyższe od prawidłowych, ale różnica między nimi jest na poziomie zabezpieczającym tętniak przed pęknięciem. Każde zaburzenie tej równowagi przez postępowanie lecznicze może być szkodliwe dla pacjenta. Obniżenie gwałtowne ciśnienia wewnątrzczaszkowego grozi powtórnym krwotokiem, nadmierne zaś obniżenie ciśnienia tętniczego związane jest z ryzykiem niedokrwienia mózgu przy porażonej autoregulacji. U dużej części chorych przyjmowanych do szpitala po krwotoku nadciśnienie wewnątrzczaszkowe nie wymaga specyficznego leczenia i dzięki mechanizmom buforowym powraca do normy po 3–4 dniach; jedynie w przypadku ostrego wodogłowia lub obecności krwiaka śródmózgowego oba powikłania będące przyczyną nadciśnienia wewnątrzczaszkowego wymagają aktywnego leczenia. Nadciśnienie tętnicze po krwotoku z tętniaka jest fizjologiczną odpowiedzią na gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego w celu utrzymania ciśnienia perfuzyjnego przepływu. Ciśnienie tętnicze nieprzekraczające 170–180 mm Hg nie wymaga specyficznego leczenia; wyższe – zwiększa ryzyko powtórnego krwotoku i powinno być obniżane. Najbezpieczniej stosować leki krótko działające, np. nitroprusydek sodu lub nitroglicerynę w stałym wlewie dożylnym, aby móc kontrolować podaż leku i nie obniżyć zbyt niskiego ciśnienia tętniczego z następowym obniżeniem ciśnienia perfuzyjnego przepływu z konsekwencjami w postaci niedokrwienia mózgu. Zbyt niskie ciśnienie tętnicze jest bardziej szkodliwe dla pacjentów po krwotoku z tętniaka niż nadciśnienie i powinno się tego unikać, pamiętając o porażeniu autoregulacji po krwotoku i ciśnieniozależnym przepływie mózgowym krwi.

Ostre wodogłowie pokrwotoczne, będące przyczyną ciężkiego stanu chorych po krwotoku, występuje u ok. 15–20% chorych. Wymaga ono aktywnego leczenia chirurgicznego. Zewnętrzny drenaż komorowy jest postępowaniem z wyboru. Obniżając ciśnienie wewnątrzczaszkowe w ten sposób, nigdy nie staramy się doprowadzić go do wartości prawidłowych. Na ogół powoli obniżamy je do ok. 20 mm Hg. Zbyt gwałtowny spadek ciśnienia wewnątrzczaszkowego grozi powtórnym krwotokiem z tętniaka.

Pacjenci z krwiakiem śródmózgowym w następstwie pęknięcia tętniaka, którego wielkość tłumaczy ciężki stan chorego, powinni być natychmiast operowani z równoczesnym zaopatrzeniem tętniaka (Lanzino i wsp., 1993; Heros, 1989; Heiskanen i wsp., 1988).

Leczenie operacyjne i wewnątrznacyniowe pękniętych tętniaków

Głównym celem leczenia chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z tętniaka jest zabezpieczenie ich przed powtórnym krwotokiem z tętniaka. Chirurgiczne lub wewnątrznacyniowe całkowite wyłączenie tętniaka z krążenia jest najlepszą metodą zniesienia ryzyka powtórnego krwotoku. Leczenie operacyjne przeprowadzone w terminie odległym (ponad 2 tygodnie po krwotoku) minimalnie wpływa na ogólne wczesne wyniki leczenia (3–12 miesięcy po krwotoku) chorych po krwotoku, natomiast poprawia odległe, wieloletnie wyniki (20–30 lat po krwotoku), eliminując ryzyko odległego powtórnego krwotoku. Operacje wykonane bezpośrednio po zachorowaniu (do 72 godz. po krwotoku) natychmiast likwidują ryzyko ponownego krwawienia i znacząco wpływają na ogólne wyniki leczenia chorych po krwotoku z tętniaka. Należy jednak podkreślić, że ta poprawa wyników (mniejsza śmiertelność i chorobowość) jest mniejsza, niż można by się spodziewać; wynika to głównie z faktu, że złe wyniki leczenia zależą przede wszystkim od ciężkości krwotoku, ultrawczesnych krwotoków i powikłań niedokrwiennych.

Opublikowane w ostatnich latach (2002, 2005 r.) wyniki wieloośrodkowych, randomizowanych, prospektywnych badań (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*, ISAT) pokazują lepsze wyniki leczenia wewnątrznacyniowego tętniaków w porównaniu z operacjami mikro-neurochirurgicznymi, oceniane do roku po leczeniu. Należy jednak podkreślić, że przedstawione wyniki dotyczą chorych, u których tętniaki kwalifikowały się zarówno do leczenia operacyjnego, jak i wewnątrznacyniowego (wg oceny neurochirurga i neuroradiologa zabiegowego) i blisko 80% pacjentów hospitalizowanych w ośrodkach biorących udział w badaniu zostało wykluczonych. Tak więc przedstawione dane nie mogą być szeroko uogólniane na wszystkich chorych po krwotoku z tętniaka. W przypadkach chorych z tętniakami tętnicy środkowej mózgu, gdy tętniakowi towarzyszy duży krwiak śródmózgowy i z tętniakami z szeroką podstawą nadal leczenie operacyjne jest pierwszoplanowe. Należy też pamiętać, że całkowity czas trwania leczenia wewnątrznacyniowego jest nadal nieznany i konieczność kontrolnych badań

angiograficznych jest obowiązkowa, a także konieczność ewentualnego dodatkowego, uzupełniającego leczenia tętniaków jest znacząca w porównaniu z tętniakami leczonymi mikroneurochirurgicznie.

W każdym przypadku chorego z pękniętym tętniakiem leczenie operacyjne lub wewnątrznaczyniowe jest postępowaniem z wyboru, gdy nie istnieją przeciwwskazania, np. ciężkie współistniejące choroby, bardzo zaawansowany wiek lub krytyczny stan kliniczny niezwiązany z obecnością dużego krwaka śródmózgowego. Leczenie powinno być podjęte do 72 godz. po krwotoku. Czynniki wspomagające podjęcie decyzji o wyborze sposobu leczenia są: wiek chorych, stan kliniczny po krwotoku, lokalizacja tętniaka, obecność znaczącego klinicznie krwaka śródmózgowego. U pacjentów w zaawansowanym wieku, w ciężkim stanie klinicznym, z tętniakami w zakresie układu kręgowo-podstawnego, a w szczególności na podziale tętnicy podstawnej, leczenie wewnątrznaczyniowe powinno być rozważane jako leczenie z wyboru. Z kolei u młodych pacjentów (poniżej 60. r.ż.), z tętniakami na tętnicy środkowej mózgu, z tętniakami z szeroką podstawą, z obecnym dużym krwakiem śródmózgowym leczenie chirurgiczne powinno być rozważane jako pierwszoplanowe. W przypadkach, gdy obie metody leczenia dają możliwość pełnego wyłączenia tętniaka z krążenia, leczenie wewnątrznaczyniowe jest preferowane.

W podsumowaniu należy podkreślić, że pacjenci z pękniętym tętniakiem powinni być jak najszybciej przeniesieni do ośrodka, który zapewni im możliwość skutecznego leczenia; najlepiej na oddział, który dysponuje możliwością leczenia mikroneurochirurgicznego i wewnątrznaczyniowego. Decyzja o wyborze najlepszego dla pacjenta sposobu leczenia pękniętego tętniaka musi być podjęta wspólnie przez neurochirurga i neuroradiologa interwencyjnego. Ścisła współpraca obu tych specjalności jest wymogiem współczesnej medycyny w tej wąskiej dziedzinie (Kassel i wsp., 1990a; 1990b; Marchel, Bidziński, 1988; Bidziński i wsp., 1990; Molyneux i wsp., 2002; 2005; Nichols i wsp., 2002).

Piśmiennictwo

Aaslid R., Huber P., Nornes H. (1984), *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound*. J. Neurosurg., 60, 37–41.

Andreoli A., de Pasquale G., Pinelli G. i wsp. (1987), *Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias - a survey of 70 cases studied in the acute phase*. Stroke, 18, 558–564.

Atlas S.W. (1993), *MR imaging is highly sensitive for acute subarachnoid hemorrhage ... not!* Radiology, 186, 319–322.

Bidziński J., Marchel A., Pastuszko M. (1990), *Acute surgery in intracranial aneurysms. Experience with 100 cases*. Acta Neurochir. (Wien), 103, 1–4.

Doczi T., Bende J., Huzka E., Kiss J. (1981), *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 9, 394–397.

Dorsch N.W.C., King M.T. (1994), *A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I: incidence and effects*. J. Clin. Neurosci., 1, 19–26.

Fischer C.M., Kistler J.P., Davis J.M. (1980), *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 6, 1–9.

Forster D.M., Steiner L., Hakanson S., Bergvall U. (1978), *The value of repeat pan-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage*. J. Neurosurg., 48, 712–716.

Haley E.C. Jr, Kassel N.F., Apperson-Hansen C. i wsp. (1997), *A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America*. J. Neurosurg., 86, 467–474.

Harrigan M.R. (1996), *Cerebral salt wasting syndrome: a review*. Neurosurgery, 38, 152–160.

Harrod C.D., Bendok B.R., Batjer H.H. (2005), *Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review*. Neurosurgery, 56, 633–654.

Heiskanen O., Poranene A., Kuurne T. i wsp. (1988), *Acute surgery for intracerebral haematomas caused by rupture of an intracranial arterial aneurysm. A prospective randomized study*. Acta Neurochir. (Wien), 90, 81–83.

Heros R.C. (1989), *Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 20, 715–717.

Hop J.W., Rinkel G.J.E., Algra A., van Gijn J. (1997), *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systemic review*. Stroke, 28, 660–664.

Inagawa T. (2001), *Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980–1989 and 1990–1998*. Stroke, 32, 1499–1507.

Juvela S. (1996), *Prevalence of risk factors in spontaneous intracerebral hemorrhage and aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Arch. Neurol., 53, 734–740.

Juvela S., Hillbom M., Numminen H., Koskinen P. (1993), *Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 24, 639–646.

Juvela S., Poussa K., Porras M. (2001), *Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*. Stroke, 32, 485–491.

Kassel N.F., Torner J.C. (1983), *Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from Cooperative Aneurysm Study*. Neurosurgery, 13, 479–481.

Kassel N.F., Torner J.C., Haley E.C. i wsp. (1990), *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part II: surgical results*. J. Neurosurg., 73, 37–47.

Kassel N.F., Torner J.C., Haley E.C. i wsp. (1990), *The International Cooperative study on the timing of Aneurysm Surgery. I: Overall management results*. J. Neurosurg., 73, 18–36.

Kissela B.M., Sauerbeck L., Woo D. i wsp. (2002), *Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component*. Stroke, 33, 1321–1326.

Lanzino G., Kassel N.F., Germanson T. i wsp. (1993), *Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J. Neurosurg., 79, 885–891.

- Leblanc R. (1987), *The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage*. J. Neurosurg., 66, 35–39.
- Linn F.H.H., Rinkel G.J.E., Algra A., van Gijn J. (1996), *Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year and rate of computed tomography: a meta-analysis*. Stroke, 27, 625–629.
- Lisowska-Myjak B. (1999), *Zaburzona równowaga elastaza: alfa-1-antytrypsyna w tętniakach*. Neurol. Neurochir. Pol., 33, 143–149.
- Ładziński P., Kopera R., Maliszewski M., Majchrzak H. (1996), *Poglądy na etiopatogenezę workowatych tętniaków wewnątrzczaszkowych*. Neurol. Neurochir. Pol., 30, 649–657.
- Marchel A. (1993), *Recurrent aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurol. Neurochir. Pol., 2, 81–84.
- Marchel A., Bidziński J. (1988), *Wczesne operacje pękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych*. Pol. Tyg. Lek., 23, 739–741.
- Marchel A., Bidziński J., Bojarski P. (1991), *Formation of new aneurysms. Report of five cases*. Acta Neurochir. (Wien), 112, 96–99.
- Matsumoto M., Sato M., Nakano M. i wsp. (2001), *Three-dimensional computerized tomography-guided surgery of acutely ruptured cerebral aneurysms*. J. Neurosurg., 94, 719–727.
- Molyneux A., Kerr R., Straton I. i wsp. (2002), *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. Lancet, 360, 1267–1274.
- Molyneux A., Kerr R.S.C., Yu L.M. (2005), *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups and aneurysm occlusion*. Lancet, 366, 809–817.
- Nichols D.A., Brown R.D. Jr, Meyer F.B. (2002), *Coils or clips in subarachnoid haemorrhage?* Lancet, 360, 1262–1263.
- Nishioka H., Torner J.C., Graf C.J. (1984), *Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study: II ruptured intracranial aneurysms managed conservatively*. Arch. Neurol., 41, 1142–1146.
- Nornes H. (1973), *The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm*. J. Neurosurg., 39, 226–234.
- Nornes H. (1978), *Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm hemorrhage*. Acta Neurochir. (Wien), 115, 8–14.
- Pakarinen S. (1967), *Incidence, aetiology and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period*. Acta Neurol. Scand., 43, suppl. 29, 1–128.
- Rinkel G.J.E., Djibuti M., Algra A., van Gijn J. (1998), *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systemic review*. Stroke, 29, 251–256.
- Ronkainen A., Hernesniemi J., Ryyanen M. (1993), *Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977–1990*. Neurosurgery, 33, 787–797.
- Stehbens W.E. (1983), *The pathology of intracranial arterial aneurysms and their complications* [w:] Fox J.L. (red.), *Intracranial aneurysms*, vol. 1. Springer-Verlag, New York, 272–357.
- Stehbens W.E. (1989), *Etiology of intracranial berry aneurysms*. J. Neurosurg., 70, 823–831.
- Tanaka K., Minami H., Kota M. (2005), *Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial Fasudil Hydrochloride*. Neurosurgery, 56, 214–223.
- Teunissen L.L., Rinkel G.J.E., Algra A., van Gijn J. (1996), *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systemic review*. Stroke, 27, 544–549.
- Torner J.C., Kassel N.F., Wallace R.B., Adams H.P. Jr. (1981), *Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study*. Neurosurgery, 9, 506–513.
- Treggiari-Venzi M.M., Suter P.M., Romand J.-A. (2001), *Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care*. Neurosurgery, 48, 249–262.
- Trojanowski T. (1984), *Early effects of experimental arterial subarachnoid hemorrhage on cerebral circulation. Part I: experimental subarachnoid hemorrhage in cat and its pathophysiological effects*. Acta Neurochir. (Wien), 72, 79–94.
- Tseng M.Y., Czosnyka M., Richards H. i wsp. (2005), *Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial*. Stroke, 36, 1627–1632.
- Van den Bergh W.M., Algra A., van Kooten F. i wsp. (2005), *Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial*. Stroke, 36, 1011–1015.
- Weir B.K.A., Kongable G.L., Kassel N.F. i wsp. (1998), *Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm. A report of the Cooperative Aneurysm Study*. J. Neurosurg., 89, 405–411.
- Wiebers D.O., Torres V.E. (1992), *Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. N. Engl. J. Med., 327, 953.
- Wiebers D.O., Whisnant J.P., Huston J. III i wsp. (2003), *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome and risk of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 362, 103–110.