



Thèse

2009

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Hémorragie sousarachnoïdienne et complications cardiopulmonaire graves

Macrea, Lucian Mihai

How to cite

MACREA, Lucian Mihai. Hémorragie sousarachnoïdienne et complications cardiopulmonaire graves. Doctoral Thesis, 2009. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:2247

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:2247>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:2247](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:2247)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de médecine clinique

Département d'Anesthésiologie,

Pharmacologie et Soins Intensifs

Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Docteur Bernhard WALDER, PD

HEMORRAGIE SOUSARACHNOÏDIENNE ET COMPLICATIONS CARDIOPULMONAIRES GRAVES

THÈSE

Présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Lucian Mihai MACREA

de Sibiu (Roumanie)

Thèse n° 10580

Genève

2009

Table of Contents

I. REMERCIEMENTS	4
II. CONTEXTE ET RESUME EN FRANÇAIS	5
II.1. Introduction	5
II.1.1. Définition, étiologie et classification de l'hémorragie sous-arachnoïdienne	5
II.1.2. Signes cliniques de l'hémorragie sous-arachnoïdienne	7
II.1.3. Incidence de l'hémorragie sous-arachnoïdienne	8
II.1.4. Population à risque d'une hémorragie sous-arachnoïdienne	9
II.1.4.1. Population à risque d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sévère	11
II.1.5. Options thérapeutiques	12
II.1.6. Mortalité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne	13
II.1.6.1. Facteurs de risque pour la mortalité après une hémorragie sous- arachnoïdienne	13
II.1.7. Les complications systémiques associées à l'hémorragie sous- arachnoïdienne	13
II.1.7.1. Types de complications associées	13
II.1.7.2. Incidence des complications systémiques associées	14
II.1.7.3. Mortalité des complications systémiques associées	15
II.1.7.4. Facteurs de risque pour des complications systémiques associées	15
II.1.7.5. La relation entre la lésion neurologique et les dysfonctions systémiques	16
II.2. But	16
II.3. Matériel et Méthode (résumé)	17
II.4. Résultat et Discussion (résumé)	18
II.5. Conclusion (résumé)	19

III. EXTENDED ENGLISH VERSION	21
III.1. Abstract	21
III.1.1. Key words	22
III.2. Introduction	22
III.3. Methods	23
III.3.1. Search strategy, inclusion and exclusion criteria	23
III.3.2. Data abstraction and definitions	24
III.3.3. Quantitative analyses	25
III.4. Results	26
III.4.1. Electrocardiogram	28
III.4.2. Echocardiography	30
III.4.3. Creatinine phosphokinase	31
III.4.4. Troponin-I	33
III.4.5. Pulmonary edema	34
III.4.6. Mortality	35
III.5. Discussion	36
III.6. Conclusion	39
IV. MISE EN PERSPECTIVE	40
V. REFERENCES	42

I. Remerciements

Au Professeur François Clergue pour m'avoir donné la possibilité d'accomplir ma formation en anesthésiologie et en antalgie interventionnelle dans la division d'anesthésiologie.

Au Docteur Bernhard Walder, PD pour toute sa patience, sa grande disponibilité et son soutien.

Au Professeur Martin Tramèr pour sa supervision dans la rédaction de l'article.

A David Joshua Jones et Julien Maillard pour la lecture, les corrections françaises et les observations.

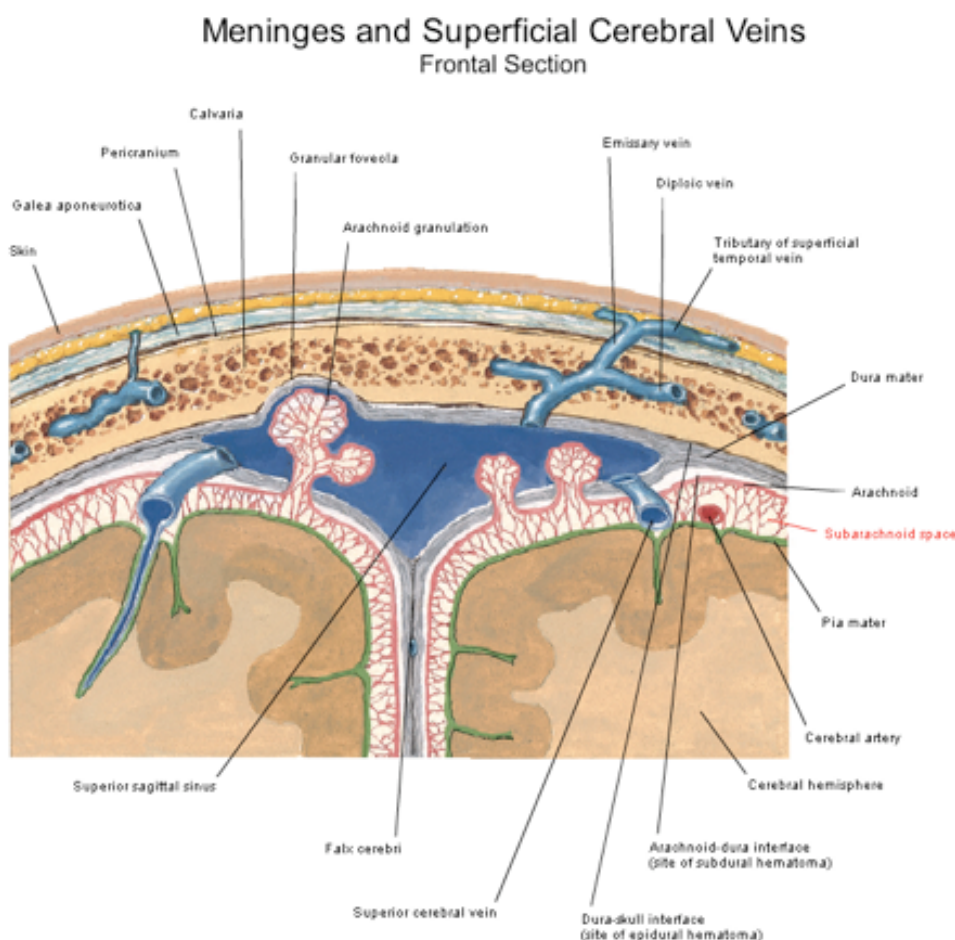
A ma femme pour sa générosité, sa confiance et son enthousiasme.

II. CONTEXTE ET RESUME EN FRANÇAIS

II.1. Introduction

II.1.1. Définition, étiologie et classification de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) ou hémorragie méningée est définie par la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens péri-encéphaliques (entre l'arachnoïde et la pie-mère) due à la rupture d'un vaisseau sanguin cortico-meningé intracrânien. L'hémorragie sous-arachnoïdienne est dite primaire lorsqu'elle est causée par la rupture d'un anévrisme cérébral ou d'une malformation artério-veineuse et secondaire lorsque le sang se répand du parenchyme cérébral à l'espace sous-arachnoïdien. Une représentation des rapports anatomiques est illustrée¹ dans la figure ci-dessous.



F. Netter M.D.
© 1989

Dans le cadre des HSA spontanées (non traumatiques) 85% des cas sont liés à un anévrisme sacciforme cérébral, 5% à une malformation artérioveineuses et dans 10% la cause de l'hémorragie reste indéterminée incluant les cas de HSA périmésencéphaliques, entités avec un pronostic relativement bon.² D'autres facteurs étiologiques rares comprennent les maladies inflammatoires intracérébrales (granulomatose Wegener, borréliose, anévrismes mycosiques), les diathèses hémorragiques (maladie von Willebrand, déficit en facteur VII), les tumeurs cérébrales et les maladies vasculaires (dissections artérielles intracrâniennes ou spinales, les fistules artério-veineuses).³ L'HSA peut également survenir en cas d'abus de toxiques ou médicamenteux, le plus souvent avec la cocaïne ou les amphétamines.^{4,5} Lors des traumatismes cranio-cérébraux sévères (Glasgow Coma Scale GCS < 9) 61% des patients présentent également une HSA.⁶

L'HSA spontanée est un sous-groupe des accidents vasculaires cérébraux (AVC), représentant environ 5-10% de tous les AVCs.^{7,8}

La classification des HSAs se fait selon des échelles cliniques et radiologiques. La classification Hunt-Hess⁹ est une échelle clinique sur cinq degrés:

Grade	Etat clinique
I	Céphalées asymptomatiques ou minimales et rigidité de la nuque
II	Céphalées modérées ou sévères, rigidité de la nuque, pas de déficit neurologique ou paralysie des nerfs crâniens
III	Vertiges, confusion, légers déficits neurologiques focaux
IV	Stupeur, hémiparésie, modérées ou sévères, possibles signes posturaux de décérébration et altérations neurovégétatives
V	Coma profond, signes posturaux de décérébration, état moribond

L'échelle de l'Association Internationale de Neurochirurgie WFNS (World Federation of Neurological Surgeons)¹⁰ combine le Glasgow Coma Scale (GCS) avec la présence ou absence de déficit neurologique:

Grade	GCS score	Déficit moteur
I	15	Absent
II	13-14	Absent
III	13-14	Présent
IV	7-12	Présent ou absent
V	3-9	Présent ou absent

Une autre classification radiologique - score de Fisher, distingue entre les différents aspects de l'HSA à l'image tomodensitométrique (computer tomographique – CT).¹¹

Grade	Image CT cérébral
1	Pas d'hémorragie sous-arachnoïdienne détectable
2	Hémorragie sous-arachnoïdienne < 1mm
3	Hémorragie sous-arachnoïdienne localisée ou diffuse > 1mm
4	Hémorragie intracérébrale ou intra ventriculaire avec ou sans hémorragie sous-arachnoïdienne

II.1.2. Signes cliniques de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

La présence d'anévrismes dans le territoire de la circulation cérébrale n'est pas congénitale comme longtemps supposé, mais se développe au cours du temps. Le saignement d'un anévrisme rompu dans l'espace sous-arachnoïdien conduit dans la plupart des cas à l'apparition brutale et rapide de maux tête hyper-intenses le plus souvent accompagnés d'altérations de l'état de conscience. Dans les jours et même les semaines avant l'apparition des céphalées aiguës on retrouve parfois une symptomatologie plus légère (« céphalées sentinelles ») interprétée comme signe d'une petite hémorragie ou d'une augmentation subite de la taille de l'anévrisme.¹² Les douleurs sont en général diffuses mais peuvent prédominer dans la région occipitale ou frontale selon la localisation de l'anévrisme (« thunder-calp headache »). La symptomatologie douloureuse et l'hypertension intracrânienne provoquent souvent des vomissements. Chez un quart des

patients qui consultent le médecin traitant pour des maux de tête hyper-intenses, on diagnostique une HSA.¹² Dans environ la moitié des cas, les douleurs sont accompagnées par des modifications transitoires de l'état de conscience allant de la confusion à des états comateux.¹³ La perte de conscience est causée par l'augmentation soudaine de la pression intracrânienne, en rapport avec la taille et la localisation de l'HSA.

La présence de sang dans l'espace sous-arachnoïdien provoque une irritation méningée qui peut se manifester cliniquement par un méningisme. L'apparition des crises épileptiques dans ce contexte est décrite dans environ 8% des cas et représente un facteur de mauvais pronostic.¹⁴ Les patients avec une HSA peuvent présenter des signes focaux, incluant des troubles de l'oculomotricité, des diplopies, des hémianopsies. L'apparition des postures en extension «décérébration» est de très mauvais pronostic.¹⁴ Les signes focaux peuvent également être la conséquence d'un effet de masse ou être liés à la souffrance du cerveau au voisinage immédiat de l'anévrisme.

L'HSA peut aussi avoir un retentissement systémique, notamment cardiovasculaire (hypertension artérielle extrême, troubles du rythme cardiaque passant de tachycardie supraventriculaires à des bradycardies extrêmes, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque avec dysfonctions systoliques ou diastoliques), pulmonaires (œdème pulmonaire neurogène) et métaboliques (hyperglycémie, hyponatrémie) nécessitant parfois des mesures de réanimation cardio-pulmonaire.

II.1.3. Incidence de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

L'incidence de l'HSA varie selon la population considérée d'un niveau très bas de 2/100.000 en Chine à 37/100.000 en Finlande.^{15,16} L'incidence de l'HSA est restée stable ces dernières décennies.¹⁷ En Suisse, l'incidence exacte n'est pas connue; à Zürich une incidence de 5.3 / 100.000 / an a été retrouvée pour les HSA anévrismales.¹⁸ En

Romandie, on estime l'incidence de l'HSA à 10.2 / 100.000 / an (communications interne Dr. Philippe Bijlenga, Service de Neurochirurgie, Genève)

II.1.4. Population à risque d'une hémorragie sous-arachnoïdienne

La plupart des HSA sont la conséquence de la rupture d'anévrismes cérébraux; les facteurs de risque pour l'apparition d'un anévrisme coïncident dans la plupart des cas avec les facteurs de risque pour le développement d'une HSA. Dans la population générale, l'HSA est plus souvent observée chez les patients entre 40 et 60 ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes, l'incidence est 1.24 fois plus grande chez ce groupe (Finlande 1.58, Amérique de Sud et Centrale 0.89).¹⁹

Dans les familles des patients avec une HSA, 7-20% des proches de premier et deuxième degré ont également une HSA ou un anévrisme cérébral, avec un risque relatif de saignement 4-7x supérieur à la population générale.²⁰⁻²³ Dans cette population à risque, le seuil de rupture de l'anévrismes est plus bas, un diamètre plus petit étant suffisant pour engendrer une rupture,²⁴ et l'hémorragie méningée survient à un âge moyen de 10 ans inférieur par rapport aux cas liés aux anévrismes sporadiques.²⁵ De plus les anévrismes localisés dans l'artère cérébrale moyenne sont surreprésentés.²⁶

En outre, des associations avec des maladies héréditaires, surtout les collagénoses (le syndrome Ehlers-Danlos type IV – modification du collagène type III,²⁷ le syndrome de Marfan,²⁸ le syndrome d'Alport - modifications du collagène type IV²⁵) ont été observées.²⁰ Parmi les patients avec une polykystose rénale, maladie génétique avec une transmission autosomale dominante, 30 à 40% présentent également un anévrisme cérébral.²⁹ Il n'y a pas actuellement de tests génétique spécifiques qui permettent d'identifier les proches à risque.²⁰

Maladies héréditaires à risques pour une HSA
Polykystose rénale (type dominant)
Syndrome Ehlers-Danlos
Le pseudoxanthome élastique
Télangiectasie hémorragique héréditaire Maladie de Rendu-Weber-Osler
La Neurofibromatose de type 1
Déficit en alpha-1 antitrypsine
Déficit en alpha-1,4- glucosidase acide - Maladie de Pompe
Coarctation de l'aorte
Phéochromocytome
Le syndrome de Klinefelter
Sclérose tubéreuse de Bourneville
Syndrome de Noonan

Deux revues systématiques ont identifié parmi quatorze études longitudinales et vingt-trois études cas-témoins trois facteurs de risque: le tabac, l'hypertension artérielle (HTA) et la consommation d'alcool.^{30,31} Les patients avec une HTA ont un risque trois fois supérieur comparativement aux patients sans HTA. Le risque pour les consommateurs de plus de 150 g d'alcool par semaine est 4.7 fois supérieur comparativement aux patients avec faible consommation d'alcool et, pour les fumeurs, le risque est 11 fois supérieur comparativement avec les non-fumeurs. L'hypercholestérolémie, l'utilisation de contraceptifs oraux, ou le diabète sont des facteurs de risque controversés.^{31,32}

Facteurs de risque pour une HSA
Âge > 50
Sexe féminin
Tabagisme actif
Abus de cocaïne ou amphétamine
Traumatisme crânien

Facteurs de risque pour une HSA
Infections de la paroi vasculaire
Hypertension artérielle
Consommation d'alcool
Contraception orale*
Hypercholestérolémie*
Diabète*

* L'association est encore peut claire

De manière surprenante, une étude prospective sur six ans a pu observer que les variations de la pression atmosphérique de plus de 10 hPa (hectopascal), pouvaient être un facteur prédictif de la survenue d'une manière cumulée des HSAs dans un contexte météorologique associé à d'importantes fluctuations atmosphériques.³³ Les patients sans anamnèse personnelle ou familiale de HSA avec un anévrisme asymptomatique de moins de 7 mm dans la circulation cérébrale antérieure ne présentent quant à eux pas de risque augmenté.³⁴

II.1.4.1.Population à risque d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sévère

Une HSA sévère est définie comme étant une hémorragie qui dépasse, selon les critères de classification Hunt-Hess ou WFNS, le grade III. La présence d'une quantité importante du sang (score Fisher 3 ou 4) est également considérée comme un facteur de sévérité pour une HSA souvent accompagnée de désordres végétatifs dramatiques. Une étude récente sur 3567 patients avec une HSA a analysé les facteurs de risque pour un devenir défavorable à trois mois de l'événement.³⁵ Les facteurs de risque suivants ont été identifiés: l'infarctus cérébral, la présence de fièvre au 8ème jour d'évolution et la présence de vasospasmes. Les anévrismes dans la circulation cérébrale postérieure sont également un facteur de risque pour la mort subite après une HSA et s'accompagnent d'une mortalité de 45% nettement supérieure à la moyenne de mortalité rapportée à 12%

dans cette revue systématique.³⁶ La taille de l'anévrisme est également un facteur de risque et pronostic pour les HSA; plus la taille augmente plus les lésions neurologiques sont importantes.

II.1.5. Options thérapeutiques

Deux options thérapeutiques sont à disposition. La première est le clipping chirurgical, c'est-à-dire la résection de l'anévrisme de manière chirurgicale, la seconde, le coiling au cours duquel par l'intermédiaire de procédures neuroradiologiques, l'anévrisme est obstrué à l'aide de coils en titane. Les différents avantages et désavantages sont résumés dans la table ci-dessous, avec les indications bibliographiques correspondantes.

	Coiling	Clipping
Traitement invasive	+	+++
Occlusion de l'anévrisme	+	+++
Risque de resaignement	++	+
Forme idéale pour les traitements correspondants	Petite base d'implantation de l'anévrisme	Anévrisme large
Mortalité per-opératoire ³⁷	+	++
Bénéfices à une année ^{37,38}	+++	+
Vasospasme ³⁹	Pas de différence	Pas de différence
Troubles cognitifs ⁴⁰	+	++
Coûts ⁴¹	Pas de différence	Pas de différence

Dans le choix du traitement plusieurs facteurs entre en ligne de compte: le grade neurologique après le saignement, la localisation et la forme de l'anévrisme, l'âge du patient. Les techniques neuro-interventionnelles ont évolué rapidement ces dernières années et les résultats à long terme pourront encore changer le choix de l'option thérapeutique à l'avenir.

II.1.6. Mortalité de l'hémorragie sous-arachnoïdienne

L'HSA spontanée a une mortalité qui varie dans les différentes études et selon la durée de l'observation, entre 23-52% à 28 jours^{16,42} et 32-67% à 6 mois après le saignement.⁴³ La gravité de cette maladie est aussi démontrée par le fait que 10 à 15% des tous les patients souffrant d'une HSA meurent avant d'atteindre l'hôpital.^{44,45} Parmi les patients admis à l'hôpital, 48% décèdent dans les 24 h des conséquences directes du saignement et 52% au cours du premier mois.^{46,47}

II.1.6.1. Facteurs de risque pour la mortalité après une hémorragie sous-arachnoïdienne

Après une HSA les facteurs de risque pour un mauvais pronostic sont:³⁵ l'âge avancé, la présence d'une importante hypertension artérielle à l'arrivée à l'hôpital, le score neurologique bas (GCS < 10), la taille de l'anévrisme rompu, la localisation dans la circulation cérébrale postérieure⁴⁸ et la quantité de sang extériorisée.

Au décours de l'évolution, la survenue des complications neurologiques comme l'hémorragie intracérébrale⁴⁹, l'hydrocéphalie⁵⁰, l'ischémie cérébrale, le vasospasme, les crises épileptiques,¹⁴ augmente le risque de décès.

Dans les suites d'une HSA, des complications systémiques (état fébrile³⁵, hyperglycémie^{51,52}, troubles de rythme majeurs^{51,53}, arrêt cardiaque⁵⁴ œdème pulmonaire aigu⁵⁵) augmentent d'une manière importante la mortalité. L'analyse à une année des patients qui ont survécu à une HSA et un arrêt cardiaque montre une mortalité générale de 46% par rapport à 15% pour les patients avec HSA mais sans arrêt cardiaque.⁵⁴

II.1.7. Les complications systémiques associées à l'hémorragie sous-arachnoïdienne

II.1.7.1. Types de complications associées

Après une HSA deux grandes catégories de complications sont notables: les complications neurologiques et les complications systémiques. La survenue de

complications neurologiques est un déterminant important de la survie, 75-90% des décès y étant liés.

II.1.7.2.Incidence des complications systémiques associées

La fréquence des complications systémiques à été investiguée dans plusieurs études et 40% des patients ont au minimum une complication médicale grave, définie comme une complication qui menace la vie. Les types de modifications systémiques et leur fréquence chez les patients ayant subi une HSA sont décrites dans le tableau sous-jacent.^{53,56-58}

Complications/Atteintes Cardiaques		Fréquence (%)
Modifications ECG		49-100
Modifications ECG	Modification ST/T	24-36
	Prolongation QT	23
	Hypertrophie cardiaque ^{&}	4
	Ondes Q	3
Troubles de rythme	Bradycardie sinusale	15
	Tachycardie sinusale	13
	Arythmie supra-ventriculaire*	15
	Bloque AV	15
	Arythmie ventriculaire**	13
	Asystolie	1
Insuffisance cardiaque congestive « Stunning »		35
Ischémie myocardique		6
Enzymes cardiaques CK, CK-MB, Troponine élevés		20
Hypertension		27
Hypotension		18
Complications/Atteintes Pulmonaires		Fréquence (%)
Œdème pulmonaire		4-42
Pneumonie		22

Complications/Atteintes Pulmonaires	Fréquence (%)
SDRA §	4
Complications/Atteintes Métaboliques	Fréquence (%)
Hyperglycémie	21-30
Hyponatrémie	30-43
Hypernatrémie	19
Diabète insipide	4-7
Autres Complications	Fréquence (%)
Fièvre (>38.3)	54
Anémie (hémoglobine < 9mg/dL)	36

& Hypertrophie ventriculaire gauche (probablement pre-existante)

* Arythmies supra ventriculaires, flutter ou fibrillation supra ventriculaire

** Contraction ventriculaire prématurée, tachycardie, flutter, fibrillation ventriculaire

\$ Syndrome de détresse respiratoire aigue

II.1.7.3.Mortalité des complications systémiques associées

L'apparition des complications systémiques, non-neurologiques complique l'évolution de l'HSA. On estime la mortalité associée de l'ordre de 23% (comparable avec la mortalité liée à des facteurs neurologiques comme le vasospasme 23% ou le ré-saignement⁵⁶ 22%). 83% des patients décédés après une HSA avaient également une complication médicale grave. Parmi les survivants en revanche, 30% avaient une complication médicale non-neurologique, suggérant un rôle déterminant de leur non-occurrence pour la survie des patients. La mortalité attribuable aux complications pulmonaires par exemple⁵⁶ est de 11%. Pour l'hyperglycémie, la fièvre ou l'anémie, une augmentation d'environ 2x du risque de décès d'environ 2 fois a été prouvée.^{52,53}

II.1.7.4.Facteurs de risque pour des complications systémiques associées

L'âge du patient et la chirurgie sont des facteurs de risque importants^{56,59} pour l'apparition de complications systémiques cardiaques (arythmies) et pulmonaires (œdème pulmonaire). Les arythmies cardiaques sont plus fréquentes chez les patients avec une

HTA et une anamnèse d'infarctus du myocarde. Un score neurologique élevé est un facteur de risque pour l'apparition du «stunning» myocardique. Le sexe joue également un rôle, les femmes étant plus à risque pour les ischémies myocardiques.⁶⁰ L'utilisation chronique de diurétiques est un facteur de risque pour les troubles électrolytiques après une HSA.

II.1.7.5. La relation entre la lésion neurologique et les dysfonctions systémiques

L'identification d'une corrélation entre la lésion neurologique et les dysfonctions systémiques peut permettre la mise en place de mesures anticipées pour la protection cardio-pulmonaire secondaire et l'évaluation des stratégies thérapeutiques permettant une diminution de la mortalité et de la morbidité.

II.2. But

Le but de notre étude a été d'investiguer, chez les patients ayant subi une HSA, l'existence d'une relation entre la lésion neurologique et l'apparition des dysfonctions extra-cérébrales, particulièrement cardio-vasculaires et pulmonaires. En cas d'existence d'une telle relation, un but secondaire serait de tester la relation entre le degré des lésions neurologiques et l'incidence des modifications cardio-pulmonaires chez des patients ayant souffert d'une HSA.

Les lecteurs ne souhaitant avoir qu'un aperçu de notre travail scientifique peuvent consulter le résumé en français.

Pour les lecteurs intéressés sur le sujet, la lecture de notre travail détaillé en anglais est recommandé.

II.3. Matériel et Méthode (résumé)

Une recherche bibliographique systématique a été effectuée par interrogation de la base de données Medline® et les sources bibliographiques indiquées dans les articles retrouvés. Les critères de sélection ont été : des études prospectives incluant plus de dix patients avec une HSA et rapportant sur au moins un des six critères diagnostiques cardio-pulmonaires : ECG, échocardiographie, concentration plasmatique de créatine phosphokinase, de troponine, la gazométrie artérielle du sang, l'examen clinique pulmonaire ou la radiographie pulmonaire.

Les données extraites des articles sélectionnés sont: les types d'essai clinique, les données démographiques des patients, les tests diagnostiques cardio-pulmonaires et neurologiques, l'intervalle de temps entre l'apparition des signes neurologiques et des tests cardio-pulmonaires effectués, ainsi que la mortalité décrite. Pour définir les dysfonctions cardio-pulmonaires il a été tenu compte des définitions données dans chaque article. On a défini une complication grave comme un événement qui menace la vie du patient. Dans le cas des modifications ECG il s'agit: des modifications du segment ST et de l'onde T, de la prolongation de l'intervalle QT, des contractions ventriculaires ectopiques - bigéminisme, salves ventriculaires, bradycardie, bloc atrio-ventriculaire de deuxième et troisième degré, tachycardie, fibrillation ventriculaire et asystolie. L'augmentation du taux plasmatique des enzymes myocardiques CK-MB, troponine T ou troponine I a été considéré comme un signe de gravité. Des signes cliniques ou radiologiques en faveur d'un œdème pulmonaire aigu et/ou un abaissement de l'index de sévérité de l'hypoxémie ($PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$) ont été considéré comme complications grave.

Pour évaluer les signes neurologiques du patient on a utilisé les deux échelles de gravité Hunt-Hess⁹ ou Botterell⁶¹ ainsi que rapporté dans les articles. Nous avons alors défini trois degrés du déficit neurologique selon les deux classifications mentionnées: déficit neurologique minimal (score 1 et 2), modéré (score 3) et sévère (score 4 et 5).

Pour tester l'indépendance des deux variables qualitatives (le risque neurologique et la présence des complications cardio-pulmonaires) un tableau de contingence 2x3 a été utilisé. Un test de χ^2 nous a permis de tester l'hypothèse nulle - pas d'association entre les deux variables. Une valeur du $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

II.4. Résultat et Discussion (résumé)

La recherche bibliographique a permis de retrouver 749 possibles références parmi lesquelles 37 ont été incluses dans la synthèse méthodique (rapportant sur 2,915 patients).

Trente-deux études (2131 patients et 2,124 examens ECG effectués) décrivent des modifications ECG; les modifications les plus fréquentes sont la modification du segment ST/T (46.4%) et la prolongation du intervalle QT (30.6%). Huit études (386 patients) décrivent des modification neurologiques et les modifications de l'ECG. Les modifications ECG graves ont été décrites chez 32% des patients avec un déficit neurologique minimal, chez 55% des patients avec un déficit neurologique modéré et chez 58% des patients avec un déficit neurologique sévère ($P=0.0035$).

Huit études (260 patient avec 217 examens échocardiographiques) décrivent chez 18% des patients des modifications échocardiographiques (hypokinésie 55%, akinésie 30% et dyskinesie 15%). Les modifications échocardiographiques ont été décrites chez 4% des patients avec un déficit neurologique minimal, chez 30% des patients avec un déficit neurologique modéré et chez 52% des patients avec un déficit neurologique sévère ($P=0.0001$).

Neuf études (362 patients) décrivent des modifications du taux plasmatique des enzymes myocardiques CK-MB et de la CK-totale. L'élévation des enzymes myocardiques a été décrite chez 18% des patients avec un déficit neurologique minimal, chez 71% des

patients avec un déficit neurologique modéré et chez 100% des patients avec un déficit neurologique sévère ($P<0.0001$).

On a retrouvé cinq études incluant 765 patients avec 527 mesures de la troponine. L'élévation des enzymes myocardiques a été décrite chez 19% des patients avec un déficit neurologique minimal, chez 18% des patients avec un déficit neurologique modéré et chez 42% des patients avec un déficit neurologique sévère ($P=0.201$).

Sept études (635 patients) décrivent des modifications cliniques ou radiologiques au niveau pulmonaire parlant en faveur d'un œdème pulmonaire aigu. Un œdème pulmonaire a été décrit chez 4% des patients avec un déficit neurologique minimal, chez 12% des patients avec un déficit neurologique modéré et chez 35% des patients avec un déficit neurologique sévère ($P<0.0001$).

La mortalité générale était de 26%, décrite dans dix-sept études (927 patients). 80% des causes de décès étaient en ligne directe avec la HSA ; vingt-quatre décès étaient liés à des autres causes (3 raisons cardiaques, 1 mort subite, 5 embolies pulmonaires, 2 infections du système nerveux central, 3 sepsis, 3 raisons gastro-intestinales, 1 broncho-aspiration et 6 pneumonies).

II.5. Conclusion (résumé)

Cette revue systématique a montré une grande incidence des complications cardio-pulmonaires graves, complications menaçant la vie du patient. Les patients avec un déficit neurologique sévère sont plus à risque de développer des complications cardio-pulmonaires. Le diagnostic précis du déficit neurologique et sa corrélation avec l'identification des éventuels tests pathologiques au niveau cardio-pulmonaires, permet une meilleure stratification des patients selon leur risque vital. En concordance avec cette stratification, le monitoring et les traitements au niveau cardio-pulmonaire doivent être plus

ou moins invasifs. Des études prospectives doivent confirmer qu' une telle stratification des patients est justifiée.

III. EXTENDED ENGLISH VERSION

III.1. Abstract

Introduction: The association between the degree of neurological deficit and cardiopulmonary dysfunction in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) is poorly understood. *Method:* A systematic search (MEDLINE, bibliographies, to 9.2004) was performed for prospective studies (any architecture; ≥ 10 patients with SAH), reporting on neurological deficit and cardiopulmonary dysfunction. Neurological deficit was graded according to the Hunt-Hess or Botterell scores as minimal (1 or 2 points), moderate (3), or severe (4 or 5), and tested for an association with cardiopulmonary dysfunction (chi-square test). *Results:* Relevant data came from two randomized trials, four case-control studies, and 31 uncontrolled series. In eight studies (386 patients), ECG abnormalities were found in 32% of patients with minimal, 55% with moderate, and 58% with severe neurological deficit ($P < 0.0001$). In six studies (135), echocardiographic abnormalities were found in 4% of patients with minimal, 30% with moderate, and 52% with severe neurological deficit ($P = 0.0001$). In two trials (63), creatinine phosphokinase was increased in 18% of patients with minimal, 71% with moderate, and 100% with severe neurological deficit ($P < 0.0001$). In three trials (309), troponin-I was increased in 10% of patients with minimal, 20% of patients with moderate, and 46% with severe neurological deficit ($P < 0.0001$). In five trials (163), pulmonary edema was found in 4% of patients with minimal, 12% with moderate, and 35% with severe neurological deficit ($P < 0.0001$). Seventeen studies reported on mortality; 26% of the patients died, 80% of deaths were directly related to SAH. *Conclusions:* In patients with spontaneous SAH, cardiopulmonary dysfunction is more likely to occur with increasing neurological deficit.

III.1.1.Key words

Subarachnoid hemorrhage, meta-analysis, cardiac function, echocardiography, myocardial ischemia, pulmonary edema

III.2.Introduction

More than 50 years ago, an association between subarachnoid hemorrhage (SAH) and the occurrence of electrocardiogram changes was suggested.⁶² Subsequently, increased myocardial-specific creatine kinase,⁶³ cardiac arrhythmia including potentially fatal torsades de pointes,⁶⁴ and left ventricular dysfunction⁶⁵ were reported in patients with SAH. In a retrospective study, more than 90% of patients with sudden death after SAH presented signs of pulmonary edema at autopsy.⁴⁴

Recent studies reported on a potential association between the severity of SAH-related neurological deficit and cardiopulmonary dysfunction.^{66,67} It has been suggested that all patients with SAH should undergo additional cardiac and pulmonary evaluation.⁶⁸ However, the association between the degree of neurological deficit and organ dysfunction in these patients is still poorly understood. If such an association existed, patients with spontaneous SAH could perhaps profit from a rational stratification into those who need increased cardiopulmonary diagnostics and subsequent surveillance in an intensive care setting, and those in whom such measurements were unlikely to contribute to a better outcome. We set out to test for a relationship between the severity of neurological deficit and the incidence of cardiopulmonary dysfunction in patients with spontaneous SAH.

III.3.Methods

III.3.1.Search strategy, inclusion and exclusion criteria

We systematically searched for studies that reported on patients with spontaneous SAH who had subsequent lung or heart diagnostic. Reports on SAH related to trauma were not considered. We included studies with any architecture. There was, however, an intention to concentrate on studies with a maximum strength of evidence for a causative relationship between SAH and cardiopulmonary dysfunction. To minimize the risk of selection bias in non-randomized trials, we, therefore, included observational studies only if they were prospective, if patients were consecutively included, and if inclusion and exclusion criteria were clearly defined. Only studies with more than ten patients were considered. We only included data from full original reports; abstracts, letters, book chapters, and review articles were disregarded. Data from animal studies were excluded. Relevant reports had to provide information on one of six diagnostic interventions: ECG, echocardiography, plasma concentrations of creatinine phosphokinase (CK) or troponin, blood gas analysis, clinical lung examination, or chest X-ray.

We searched the MEDLINE database (PubMed and KnowledgeFinder® 4.19) without language restriction using the free text terms subarachnoid hemorrhage, autonomic nervous system, cardiac function, cardiovascular system, catecholamin*, echocardiograph*, electrocardiograph*, myocardial dysfunction, ventricular dysfunction, lung disease, neurogenic pulmonary edema, pulmonary edema, and combinations of these. The last electronic search was on September 10, 2004. Reference lists of retrieved reports and relevant review articles were checked.^{43,63,64,68-73} We included reports from 1980 since in the early eighties echocardiography was introduced as a new diagnostic tool, allowing more precise cardiac evaluation.⁷⁴

III.3.2.Data abstraction and definitions

Two authors screened all retrieved reports. Papers that did not clearly meet inclusion criteria were excluded at this stage. From eligible reports we extracted data on study design, gender and age of patients; cardiopulmonary diagnostic tests; cardiac, pulmonary and neurological pathologies), delay between the occurrence of neurological symptoms and cardiopulmonary diagnostic, and mortality. Definitions of cardiopulmonary dysfunction (for instance, cut off plasma concentrations for myocardial enzymes) were taken as provided in the original reports. We analyzed data on serious cardiopulmonary dysfunction only. A serious dysfunction was an event that could be regarded as potentially life-threatening. Serious ECG abnormalities were ST/T changes, QT prolongation, ventricular ectopic beats as bigeminy or runs, bradycardia, second and third degree AV block, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and asystole. Serious echocardiographic modifications were akinesia, dyskinesia, or hypokinesia. An increase in the plasma concentration of cardiac enzymes (CK-MB, troponin T, troponin I) was considered as serious. Symptoms of serious pulmonary dysfunction were clinically manifest pulmonary edema, radiological alterations corresponding to lung edema or impaired oxygenation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg). When a potentially relevant study reported on multiple cardiopulmonary dysfunctions but not explicitly on events that were considered by us as being serious, we assumed that none had occurred. When a study reported on multiple serious cardiopulmonary dysfunction (for instance, different ECG abnormalities), the most serious was recorded (for instance, ventricular fibrillation would be regarded as being more serious than ST/T changes). To estimate the severity of the neurological deficit in individual patients we used data from the Hunt-Hess⁹ or Botterell⁶¹ 5-point scores as provided in the original reports. We arbitrarily defined three degrees of neurological deficit, minimal (scores 1 or 2), moderate (score 3), and severe (scores 4 or 5). Two authors extracted

relevant data independently using standardized protocols. Authors met to agree consensus on definitions and extracted data; discrepancies were resolved by discussion.

III.3.3. Quantitative analyses

Data on the same cardiopulmonary dysfunction were combined according across studies to the three degrees of neurological deficit using 2x3 contingency tables. This was done independent of study architecture (i.e. we assumed that within our predefined validity criteria, the strength of evidence of a causative relationship between SAH and cardiopulmonary dysfunction was similar across different study designs). A chi-square test for independence was used to verify the null hypothesis that there was no association between the variables. A P value <0.05 was considered significant. Since not all studies reported exclusively on aneurysmal SAH, we performed a sensitivity analysis with studies that included patients with angiographically confirmed aneurysmal SAH only.

III.4. Results

We retrieved 749 potentially relevant reports; 700 were subsequently excluded (Figure 1).

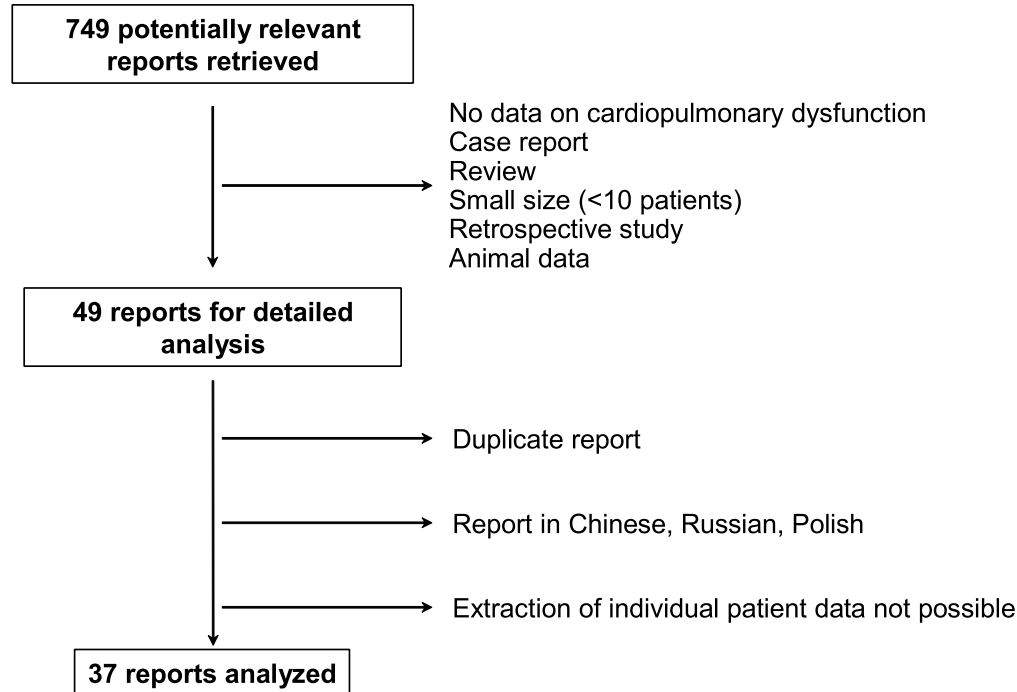


Figure 1. Flow chart of included and excluded trials

Six reports with data from 400 patients had been published on previous occasions;^{63,75-79} only the oldest or the largest report of each redundancy unit was considered by us.⁸⁰⁻⁸³ Four reports (172 patients) were not further analyzed since they were in Chinese,^{84,85} Russian,⁸⁶ or Polish.⁸⁷ In four reports (216 patients), extraction of individual patient data was not possible.⁸⁸⁻⁹¹

We eventually analyzed 37 studies, published between 1983 and 2004, with data on 2,915 patients who were reported to have spontaneous SAH (Table 1).^{55-57,59,65,67,80-83,92-118} There were 1249 patients with an angiographically confirmed aneurysmal SAH, 10 patients with SAH due to arterial-venous malformation, and 16 patients had a normal angiography; in the other 1640 patients, no such information was available.

There were two randomized controlled trials (525 patients) comparing the effect of a beta-blocker or nicardipine with placebo,^{56,81} four case control studies (125 patients)^{93,104,114,117} and 31 uncontrolled series (2,265 patients).

The median number of analyzed patients per study was 42 (range, 12 to 455); 62% of all data (1,835 patients) came from seven studies that included more than 100 patients each.^{55,56,59,80,82,99,102} The men:women ratio was 1:1.7 (data from 33 studies). Age ranged from 14 to 92 years (data from 22 studies).

III.4.1. Electrocardiogram

Thirty-two studies (2,124 patients) reported on ECG data.^{56,57,65,67,80,82,83,92-97,99-109,111-118} Most often ST/T changes (46.4% of patients) and QT_c prolongation (30.6%) were reported (Table 2).

Endpoint	Number of studies that reported the endpoint	Number of patients included in these studies	Number of patients with the endpoint	Frequency
Normal ECG	26	1803	695	38.5%
ST/T changes	28	1826	847	46.4%
QT _c prolongation	24	1772	543	30.6%
Bradycardia	26	1826	214	11.7%
Ventricular ectopic beats as bigeminy or runs	27	1888	108	5.7%
Second and third degree AV block	27	1461	24	1.6%
Asystole	28	1503	19	1.3%
Ventricular tachyarrhythmia	30	1997	21	1.1%
Ventricular fibrillation	30	1997	4	0.2%

Table 2. ECG abnormalities with serious (i.e. potentially life threatening) consequences. Data from 32 studies reporting on ECG.

Seventeen reported on the average delay between initial neurological symptoms and ECG abnormalities; it varied from 0 to 3 days in 13 studie^{65,80,82,94,97,100,101,103,105,109,111,112,115} and from 7 to 9 days in four ^{67,83,113,114} and from 7 to 9 days in four.^{67,83,113,114} The distribution of ECG abnormalities was similar in the overall data set and in the subgroup including only patients with angiographically confirmed aneurysmal SAH.

Endpoint	Number of studies that reported the endpoint	Number of patients included in these studies	Number of patients with the endpoint	Frequency
Normal ECG	11	924	478	51.7%
ST/T changes	12	955	421	44.1%
QT _c prolongation	10	967	316	32.7%
Bradycardia	11	1019	132	13%
Ventricular ectopic beats as bigeminy or runs	12	1029	42	4.1%
Second and third degree AV block	12	602	1	0.2%
Asystole	12	611	0	0%
Ventricular tachyarrhythmia	14	1099	11	1%
Ventricular fibrillation	14	1099	1	0.1%

Table 3. ECG abnormalities with serious (i.e. potentially life threatening) consequences.

Data from 14 studies with angiographically confirmed aneurysmal SAH

Eight studies reported on both ECG and neurological deficit in 386 patients.

^{95,99,102,103,106,108,109,111} Of 192 patients with minimal neurological deficit, 62 (32%) had an abnormal ECG, of 116 with moderate deficit, 64 (55%) had an abnormal ECG, and of 78 with severe deficit, 45 (58%) had an abnormal ECG ($P<0.0001$) (Figure 2).

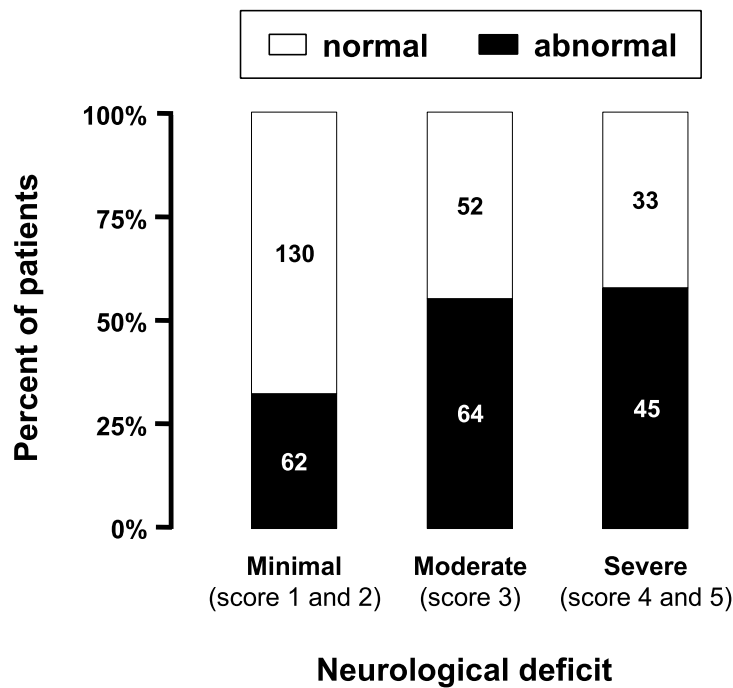


Figure 2. Electrocardiographic results and severity of neurological deficit in eight trials (386 patients). Numbers in bars are numbers of patients.

Four studies reported on ECG and neurological deficit in 303 patients with angiographically_confirmed aneurysmal SAH.^{95,99,102,108} Of 158 patients with minimal neurological deficit 48 (30%) had an abnormal ECG, of 79 with moderate deficit, 35 (44%) had an abnormal ECG, and of 66 with severe deficit 35 (53%) had an abnormal ECG (P=0.0035).

III.4.2.Echocardiography

Eight studies (217 patients) reported on echocardiography findings.^{65,67,95,96,103,106,109,111} Six reported on the average delay between initial neurological symptoms and maximal echocardiographic modifications; it varied from 0 and 3 days in five studies^{65,67,96,106,111} and was 11 days in one.⁹⁵ Forty patients (18%) had echocardiographic modifications of the left ventricle (22 hypokinesia, 12 akinesia, and 6 dyskinesia).

Six studies reported on both echocardiographic findings and neurological deficit in 135 patients.^{65,95,103,106,109,111} Of 71 patients with minimal neurological deficit, 3 (4%) had an

abnormal echocardiography, of 39 with moderate deficit, 12 (30%) had an abnormal echocardiography, and of 25 with severe deficit, 13 (52%) had an abnormal echocardiography ($P=0.0001$) (Figure 3).

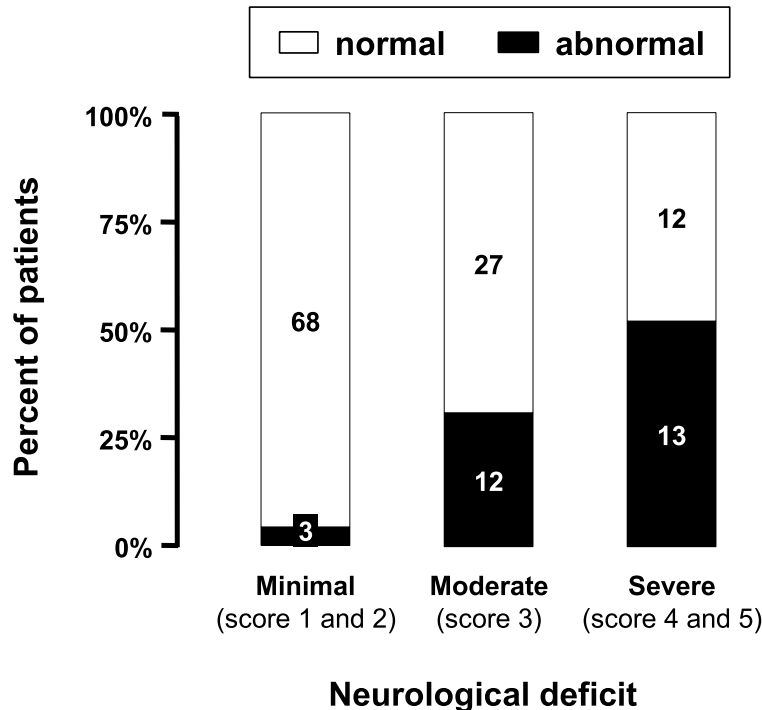


Figure 3. Echocardiographic results and severity of neurological deficit in six trials (135 patients). Numbers in bars are numbers of patients.

Two studies reported on echocardiographic findings and neurological deficit in 92 patients with angiographically confirmed aneurysmal SAH.^{65,95} Of 54 patients with minimal neurological deficit, none had an abnormal echocardiography, of 25 with moderate deficit, 5 (20%) had an abnormal echocardiography, and of 13 with severe deficit, 4 (30%) had an abnormal echocardiography ($P=0.0005$).

III.4.3. Creatinine phosphokinase

Nine studies reported on CK and CK-MB plasma concentrations.^{65,67,81,93,96,105,106,108,111} Five reported on the average delay between initial neurological symptoms and peak CK; it varied from 0 to 3 days.^{65,81,105,108,111} Four studies reported on the average delay between

the initial neurological symptoms and peak CK-MB; it varied from 0 and 2 days.^{81,96,105,111} Maximum CK-MB was 2.3% to 7.2% of total CK; maximum CK was 105 to 480 U/L. Two studies reported on both CK concentrations and neurological deficit in 63 patients.^{108,111} Of 33 patients with minimal neurological deficit, 6 (18%) had increased CK values, of 21 with moderate deficit, 15 (71%) had increased CK values, and of 9 with severe deficit all had increased CK values ($P<0.0001$) (Figure 4).

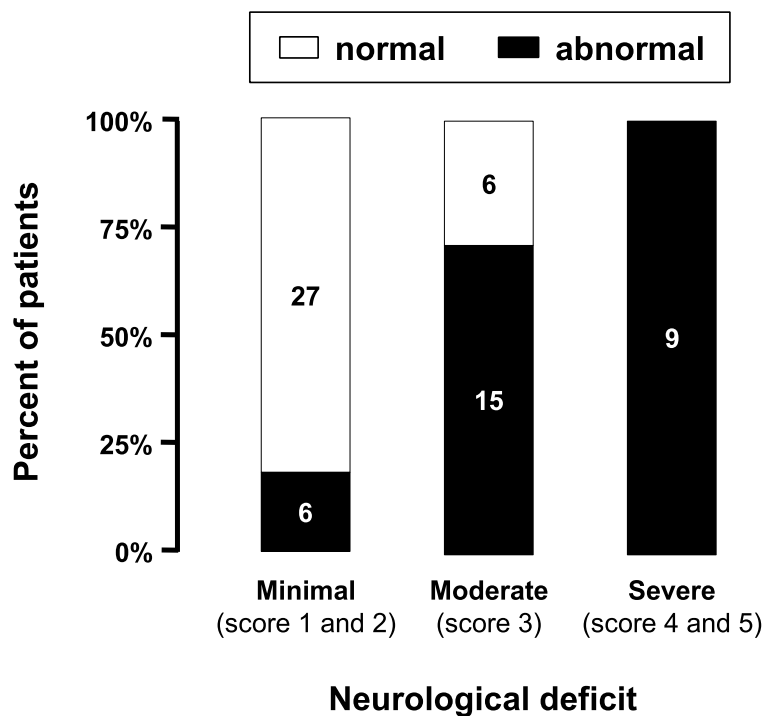


Figure 4. Creatinine phosphokinase plasma concentration and severity of neurological deficit in two trials (63 patients). Numbers in bars are numbers of patients.

One study reported on both CK concentration and neurological deficit in 50 patients with angiographically confirmed aneurysmal SAH.¹⁰⁸ Of 24 patients with minimal neurological deficit, 6 (33%) had increased CK values, of 19 with moderate deficit, 13 (68%) had increased CK values, and of 7 with severe deficit all had increased CK values ($P=0.0004$).

III.4.4. Troponin-I

Five studies (527 patients) reported on troponin-I measurements.^{55,59,67,96,103} All reported on the average delay between initial neurological symptoms and peak troponin-I; it varied from 0 to 3 days. Maximum concentrations of troponin-I were 0.11 to 50 ng/ml.

Three studies reported on both concentrations of troponin-I and neurological deficit in 309 patients.^{59,96,103} Of 150 patients with minimal neurological deficit, 15 (10%) had increased troponin-I values, of 98 with moderate deficit, 20 (20%) had increased troponin-I values, and of 61 with severe deficit 28 (46%) had increased troponin-I values ($P<0.0001$) (Figure 5).

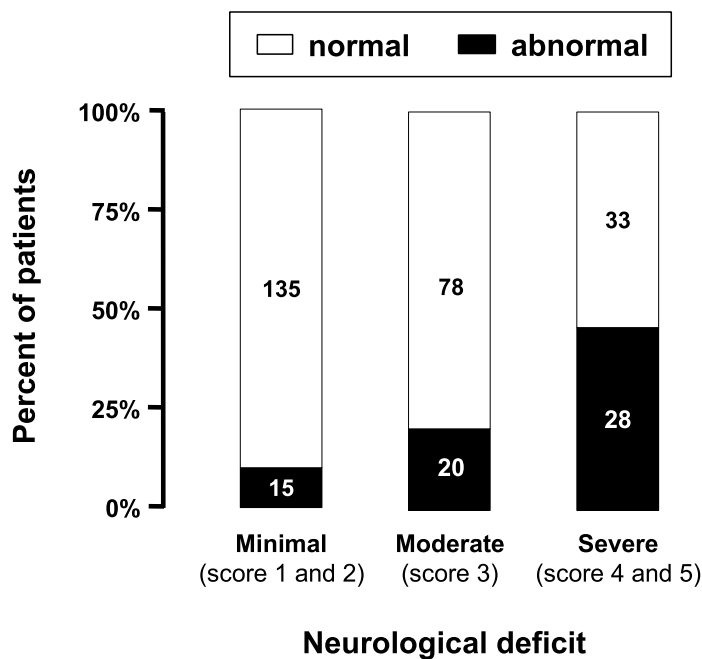


Figure 5. Troponin-I plasma concentration and severity of neurological deficit in three trials (309 patients). Numbers in bars are numbers of patients.

Two studies reported on both troponin-I and neurological deficit in 87 patients with angiographically confirmed aneurismal SAH.^{96,103} Of 37 patients with minimal neurological deficit, 7 (19%) had increased troponin-I values, of 38 patients with moderate deficit 7 (18%) had increased troponin-I values, and of 12 with severe deficit 5 (42%) had elevated troponin-I values ($p=0.2010$). One study with 175 patients reported on 70 patients with

high levels of troponin-I, however, neurological data were available for long-term deficit only.⁵⁵

III.4.5. Pulmonary edema

Seven studies (635 patients) reported on clinical or radiological evaluation of the lungs.

^{56,65,92,98,105,110,111} Three reported on the average delay between initial neurological symptoms and diagnostic of pulmonary edema; it varied from 0 to 2 days.^{65,105,111}

Five trials reported on both pulmonary edema and neurological deficit in 163 patients.

^{65,92,98,110,111} Of 79 patients with minor neurological deficit, three (4%) had pulmonary edema, of 50 with moderate deficit, 6 (12%) had pulmonary edema, and of 34 with severe deficit, 12 (35%) had pulmonary edema ($P<0.0001$) (Figure 6 see page 32). Two studies reported on pulmonary edema and neurological deficit in 105 patients with angiographically confirmed aneurysmal SAH.^{65,110} Of 50 patients with minor neurological deficit, two (4%) had pulmonary edema, of 34 with moderate deficit, 6 (18%) had pulmonary edema, and of 21 with severe deficit, 9 (42%) had pulmonary edema ($P=0.0003$).

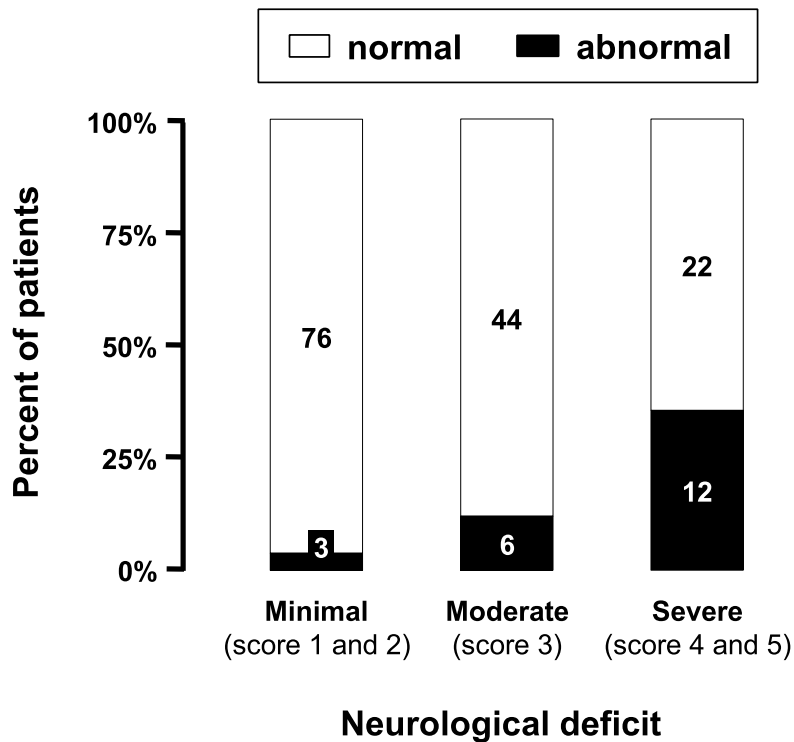


Figure 6. Lung diagnostic and severity of neurological deficit in five trials (163 patients). Abnormal = clinical or radiological signs of pulmonary edema. Numbers in bars are numbers of patients.

III.4.6.Mortality

Seventeen studies (979 patients) reported on mortality; 259 patients died (fatality rate 26%).^{56,67,81,94-98,101,105,107-109,111,112,117,118} These studies were published between 1983 and 2003; there was no evidence of trend in mortality rates over time (data not shown). In ten studies (773 patients, 194 deaths, fatality rate 25%), the cause of death was reported.^{56,81,94,97,98,101,108,109,111,118} 156 death (80% of all death), were directly related to the SAH. Twenty-four patients died due to other causes (3 cardiac death, 1 sudden death, 5 pulmonary emboli, 2 central nervous system infection, 3 sepsis, 3 gastrointestinal disease, 1 bronchoaspiration, 6 pneumonia). Five patients died during surgery, and for nine patients, the cause of death remained unknown.

III.5. Discussion

Spontaneous SAH is not only a neurological but also a systemic disease with, in particular, a high incidence of serious, and potentially life-threatening cardiopulmonary abnormalities. The incidence of these abnormalities depends on the severity of the neurological deficit; more severe the degree of neurological deficit the higher the likelihood of developing symptoms of cardiopulmonary dysfunction. However, serious cardiopulmonary dysfunction contributes rarely to mortality in these patients.

The high rate of multiple serious cardiac dysfunctions in patients with SAH is likely to lead to additional morbidity. For instance, about 30% of SAH patients were reported to have prolonged QT time. Long QT syndrome is a risk factor for torsades de pointes ventricular tachycardia.¹¹⁹ Ventricular tachyarrhythmia was reported in about 1% of patients. We do not know if there was an association between long QT and subsequent ventricular tachycardia in these patients. Left-ventricular dysfunction was reported in about 18% of patients. Left-ventricular dysfunction may lead to ventricular failure, particularly in patients with SAH who develop symptoms of cerebral vasospasm and who are treated with hypervolemia and arterial hypertension.¹²⁰ Less serious ECG abnormalities, for instance, bradycardia or ventricular ectopic beats may still decrease cerebral blood flow and cerebral oxygen delivery,¹²¹⁻¹²³ and may increase the probability of an unfavorable neurological outcome.

None of the reported symptoms of cardiac and pulmonary dysfunction is necessarily fatal. However, they may affect patients' outcome through secondary neurological impairment. Furthermore, cardiopulmonary dysfunction is likely to have an impact on patients' care; they may spend more days in the intensive care unit, and need more diagnostic procedures and therapeutic support. Thus, health care costs are likely to be increased. It

is, therefore, important to identify SAH patients who are at risk to develop serious cardiopulmonary dysfunction. The rate of all symptoms of cardiopulmonary dysfunction increased consistently and statistically significantly with worsening neurological deficit. This was true for the analysis that included all studies and for the sensitivity analysis that included patients with angiographically confirmed aneurysmal SAH only. Based on this relationship, rational stratification of patients into different groups that need various degrees of diagnostic procedures, surveillance, and therapeutic interventions becomes possible. Three clinical approaches may be considered. First, in patients with spontaneous SAH, cardiopulmonary dysfunction should be excluded; appropriate diagnostic procedures include ECG, CK, troponin-I, and chest X ray. If one of these investigations is abnormal, echocardiography may be indicated to assess more precisely the severity of cardiac dysfunction. Second, SAH patients with a normal neurological severity score and normal ECG, cardiac enzymes and chest X ray are unlikely to benefit from respiratory and hemodynamic surveillance in an intensive care unit. An intermediate care unit with regular neurological surveillance is adequate for these patients. Third, patients with a deteriorating neurological severity score should be investigated immediately and thoroughly for concomitant heart and lung dysfunction. These strategies need to be validated in prospective trials.

A previous similar analysis included data from trials that were published between 1960 and 1992; there was a decrease over time in the average mortality rate from 67% to 32%.⁴³ In our analysis, information on mortality came from trials that were published between 1984 and 2002. We were unable to confirm a decrease over time, the average mortality rate was 26%. In a recent randomized trial that included more than 800 patients with aneurysmal SAH, mortality rate in the placebo group was even lower, 13%.¹²⁴ Results from these reports may be interpreted as indirect evidence for a trend towards a decrease in

mortality rates in patients with spontaneous SAH from more than 60% in the sixties to about 15% in the nineties. The large majority of deaths was reported to be of neurological origin. This indicates that co-existing cardiopulmonary organ dysfunction contributes little to mortality in patients with SAH. A potential exception may be sudden death after SAH; in these patients, cardiopulmonary dysfunction is likely to be predominant.⁴⁴

This systematic review has several limitations. Most data came from observational studies; only two randomized trials could be retrieved. In observational studies, selection and observer bias cannot be ruled out. Confounding factors may pretend that there is a causative relationship between SAH and organ dysfunction, if in reality there is none. Although we only included only prospective studies with at least 10 patients most reports were of limited size. For efficacy trials, it has been shown that small trial size tended to overestimate the effect of a treatment.¹²⁵ We do not know how this translates into these studies that investigate the relationship between SAH and concomitant cardiopulmonary complications. A further problem was the inconsistent and sometimes unclear reporting of organ dysfunction. The risk of a patient with SAH to develop a neurogenic pulmonary edema is probably time-dependent; in the first hours after SAH, 70 to 90% of deaths have been reported to be associated with pulmonary edema.^{44,126} Patients with SAH who die early, however, may not be included in a prospective study. Thus, the true rate of neurogenic pulmonary edema after spontaneous SAH was probably underestimated in these reports. Most data were ascertained during the first three days after hospital admission. Thus, “triple H” treatment for cerebral vasospasm after SAH which often starts some days after the neurological event should not been a confounder for serious cardiopulmonary dysfunction in the analyzed patients.¹²⁷ Finally, we used a pragmatic method of data pooling; the data were weighted by trial size only. We did not take into account within and between study variations, or different study architectures. Combining

data from observational studies is problematic and may be disapproved. However, in the absence of data of better quality, observational studies are all we can get to test for a relationship between the severity of neurological deficit and the likelihood of cardiopulmonary dysfunction.

III.6. Conclusion

This systematic review showed that the incidence of serious, potentially life-threatening, cardiopulmonary dysfunction is high in patients with SAH. Patients with a more severe neurological deficit are more likely to develop cardiopulmonary dysfunction. Diagnosis of neurological deficit and cardiopulmonary diagnostic tests may help to stratify SAH patients into different groups of more or less rigorous cardiopulmonary monitoring and treatment. Whether such stratification is cost-effective needs to be shown.

IV.MISE EN PERSPECTIVE

La thèse dans le contexte scientifique et clinique

Les conclusions de notre travail ont permis un changement de philosophie dans la prise en charge des HSAs, notamment dans leur phase initiale. Auparavant, le focus principal du traitement était fixé sur la prise en charge neurologique - neurochirurgicale ou neuroradiologique. Nous avons pu démontrer que les complications systémiques influencent non seulement la mortalité de ces patients mais qu'une association existe entre la sévérité des complications systémiques et la sévérité de l'atteinte neurologique.

De ces observations découlent la nécessité d'élaborer un concept global de prise en charge incluant, en dehors des disciplines neurologiques, la médecine d'urgence, l'anesthésie ainsi que les soins intensifs. Alors que les mesures de réanimations des patients avec HSA prévoyaient par le passé l'administration d'importantes quantités de liquides, afin de prévenir la baisse de la perfusion cérébrale - la survenue des complications cardiaques et pulmonaires demeurant le facteur limitant de cette mesure thérapeutique. Les recommandations actuelles de prise en charge se doivent de tenir compte des pathologies cardio-pulmonaires préexistantes ou induites par l'HSA elle-même.

L'identification précoce des signes cliniques ou para-cliniques de dysfonction cardio-pulmonaire (le monitoring cardiaque, le contrôle systématique des enzymes cardiaques, la radiographie pulmonaire systématique) peut et devrait donc sous-tendre de nouvelles études prospectives qui confirmeront, infirmeront ou modifieront les différents protocoles existants de prise en charge des patients avec une HSA.

V. REFERENCES

1. Netter FH: Atlas of human anatomy, ed 4th: Saunders/Elsevier, 2006
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306-318.
3. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke* 1993;24:1403-1409.
4. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Intracerebral haemorrhage and drug abuse in young adults. *Br J Neurosurg* 2000;14:449-454.
5. Nanda A, Vannemreddy P, Willis B, Kelley R. Stroke in the young: relationship of active cocaine use with stroke mechanism and outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:91-96.
6. Mattioli C, Beretta L, Gerevini S, Veglia F, Citerio G, Cormio M, Stocchetti N. Traumatic subarachnoid hemorrhage on the computerized tomography scan obtained at admission: a multicenter assessment of the accuracy of diagnosis and the potential impact on patient outcome. *J Neurosurg* 2003;98:37-42.
7. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke* 2001;32:1732-1738.
8. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581-598.
9. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20.
10. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1457.

11. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.
12. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1994;344:590-593.
13. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1656-1660.
14. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1315-1320.
15. Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliovaara M, Rissanen A, Aromaa A, Impivaara O. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J.Clin.Epidemiol.* 1991;44:933-939.
16. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-1061.
17. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629.
18. Muroi C, Yonekawa Y, Khan N, Rousson V, Keller E. Seasonal variations in hospital admissions due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the state of Zurich, Switzerland. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:659-665.
19. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1365-1372.

20. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol* 2005;4:179-189.
21. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997;40:651-662; discussion 662-653.
22. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2005;128:1677-1685.
23. Gaist D, Vaeth M, Tsiropoulos I, Christensen K, Corder E, Olsen J, Sorensen HT. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *Bmj* 2000;320:141-145.
24. Ronkainen A, Hernesniemi J, Tromp G. Special features of familial intracranial aneurysms: report of 215 familial aneurysms. *Neurosurgery* 1995;37:43-46; discussion 46-47.
25. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *Bmj* 1995;311:288-289.
26. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995;83:426-429.
27. van den Berg JS, Limburg M, Pals G, Arwert F, Westerveld A. Type III collagen deficiency in a family with intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:92-94.
28. Law C, Bunyan D, Castle B, Day L, Simpson I, Westwood G, Keeton B. Clinical features in a family with an R460H mutation in transforming growth factor beta receptor 2 gene. *J Med Genet* 2006;43:908-916.-
29. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:88-95.

30. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1996;27:544-549.
31. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-2780.
32. Johnston SC, Colford JM, Jr., Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta- analysis. *Neurology* 1998;51:411-418.
33. Setzer M, Beck J, Hermann E, Raabe A, Seifert V, Vatter H, Marquardt G. The influence of barometric pressure changes and standard meteorological variables on the occurrence and clinical features of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2007;67:264-272; discussion 272.
34. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-110.
35. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315-2321.
36. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002;51:1101-1105; discussion 1105-1107.
37. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. 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* 2005;366:809-817.

38. van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J, Rinkel G. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003085.
39. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2007;30:22-30; discussion 30-21.
40. Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery* 2007;60:434-441; discussion 441-432.
41. Wolstenholme J, Rivero-Arias O, Gray A, Molyneux AJ, Kerr RS, Yarnold JA, Sneade M. Treatment Pathways, Resource Use, and Costs of Endovascular Coiling Versus Surgical Clipping After aSAH. *Stroke* 2007;Nov 29 [Epub ahead of print]:
42. Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, He W, Hopkins LN. Trends in hospitalization and mortality for subarachnoid hemorrhage and unruptured aneurysms in the United States. *Neurosurgery* 2005;57:1-8; discussion 1-8.
43. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997;28:660-664.
44. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1995;45:871-874.
45. Pakarinen S. 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* 1967;43:Suppl 29:21-28.
46. Hijdra A, Braakman R, van Gijn J, Vermeulen M, van Crevel H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. complications and outcome in a hospital population. *Stroke* 1987;18:1061-1067.

47. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:1342-1347.
48. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 2007;38:1404-1410.
49. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:337-341.
50. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:747-753.
51. McGirt MJ, Woodworth GF, Ali M, Than KD, Tamargo RJ, Clatterbuck RE. Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007;107:1080-1085.
52. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, Temes R, Parra A, Ostapovich ND, Mayer SA. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006;37:199-203.
53. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:617-623; quiz 624.
54. Toussaint LG, 3rd, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, McClelland RL, Nichols DA, Meyer FB, Atkinson JL. Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005;57:25-31; discussion 25-31.

55. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004;32:832-838.
56. Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995;23:1007-1017.
57. van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:644-648.
58. Sakr YL, Ghosn I, Vincent JL. Cardiac manifestations after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 2002;45:67-80.
59. Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, Gress D, Drew B, Foster E, Parmley W, Zaroff J. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:548-551.
60. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:78-84.
61. Botterell EH, Lougheed WM, Scott JW, Vanderwater SL. Hypothermia and interruption of carotid or carotid and vertebral circulation in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1956;13:1-42.
62. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J* 1947;33:796-806.
63. Rudehill A, Gordon E, Sundqvist K, Sylven C, Wahlgren NG. A study of ECG abnormalities and myocardial specific enzymes in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:344-350.

64. Machado C, Baga JJ, Kawasaki R, Reinhoehl J, Steinman RT, Lehmann MH. Torsade de pointes as a complication of subarachnoid hemorrhage: a critical reappraisal. *J Electrocardiol* 1997;30:31-37.
65. Mayer SA, LiMandri G, Sherman D, Lennihan L, Fink ME, Solomon RA, DiTullio M, Klebanoff LM, Beckford AR, Homma S. Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995;83:889-896.
66. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, Richling B. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 1999;27:505-514.
67. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, Winning A, Clague A, Rickard C. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1328-1335.
68. Macmillan CS, Grant IS, Andrews PJ. Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med* 2002;28:1012-1023.
69. Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period. *J Neurosurg* 1999;90:664-672.
70. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:28-40.
71. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr, Feinberg W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:2315-2328.
72. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG, 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Meyer FB, Atkinson JL, Wijdicks EF. Pulmonary complications of

- aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1025-1031; discussion 1031-1022.
73. Vespa PM. The golden day after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004;32:902-904.
74. Schell AR, Shenoy MM, Friedman SA, Patel AR. Pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. Evidence for a cardiogenic origin. *Arch Intern Med* 1987;147:591-592.
75. Andreoli A, Di Pasquale G, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase. *Stroke* 1987;18:558-564.
76. Di Pasquale G, Lusa AM, Manini GL, Dominici P, Andreoli A, Limoni P, Pinelli G. Cardiac arrhythmias associated with subarachnoid hemorrhage. Prospective study with dynamic electrocardiography. *G Ital Cardiol* 1984;14:323-329.
77. Walter P, Neil-Dwyer G, Cruickshank JM. Beneficial effects of adrenergic blockade in patients with subarachnoid haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1661-1664.
78. Sen S, Stober T, Burger L, Anstatt T, Rettig G, Schieffer H. Incidence of ventricular arrhythmia relative to the QT interval in spontaneous intracranial hemorrhages. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109:817-820.
79. Stober T, Anstatt T, Sen S, Emde H, Schimrigk K. Mortality in subarachnoid hemorrhage. Effect of hemodynamic factors. *Nervenarzt* 1985;56:323-327.
80. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987;59:596-600.
81. Neil-Dwyer G, Cruickshank J, Stratton C. Beta-blockers, plasma total creatine kinase and creatine kinase myocardial isoenzyme, and the prognosis of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1986;25:163-168.

82. Rudehill A, Olsson GL, Sundqvist K, Gordon E. ECG abnormalities in patients with subarachnoid haemorrhage and intracranial tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1375-1381.
83. Stober T, Anstatt T, Sen S, Schimrigk K, Jager H. Cardiac arrhythmias in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;93:37-44.
84. Wang ML. A random sample study of therapeutic effect of beta-receptor blocking agents in patients with subarachnoid hemorrhage. *Chung Hua Shen Ching Ching Shen Ko Tsa Chih* 1991;24:141-143.
85. Zhou SZ, He CY, Chen YP. Effect of elevated plasma norepinephrine on electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1993;32:372-374.
86. Tsarenko SV, Krylov VV. ECG and hemodynamics in subarachnoid hemorrhage. *Sov Med* 1988;12-15.
87. Ugriumov VM, Galat AP. State of central hemodynamics in cerebral arterial aneurysms in the acute period of subarachnoid hemorrhage. *Zh Vopr Neurokhir* 1980;3:16-19.
88. Fukui S, Otani N, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Shima K. Female gender as a risk factor for hypokalemia and QT prolongation after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002;59:134-136.
89. Lambert G, Naredi S, Eden E, Rydenhag B, Friberg P. Sympathetic nervous activation following subarachnoid hemorrhage: Influence of intravenous clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:160-165.
90. Naredi S, Lambert G, Eden E, Zall S, Runnerstam M, Rydenhag B, Friberg P. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000;31:901-906.
91. Sommargren CE, Zaroff JG, Banki N, Drew BJ. Electrocardiographic repolarization abnormalities in subarachnoid hemorrhage. *J Electrocardiol* 2002;35 Suppl:257-262.

92. Arruda WO, de Lacerda Junior FS. Electrocardiographic findings in acute cerebrovascular hemorrhage. A prospective study of 70 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:269-274.
93. Brouwers PJ, Westenberg HG, van Gijn J. Noradrenaline concentrations and electrocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:614-617.
94. Brouwers PJ, Wijdevicks EF, Hasan D, Vermeulen M, Wever EF, Frericks H, van Gijn J. Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1162-1167.
95. Davies KR, Gelb AW, Manninen PH, Boughner DR, Bisnaire D. Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities. *Br J Anaesth* 1991;67:58-63.
96. Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, Diringer M. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98:741-746.
97. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CM, Richards AM. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:629-635.
98. Finn SS, Stephensen SA, Miller CA, Drobnich L, Hunt WE. Observations on the perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1986;65:48-62.
99. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Otani N, Ooigawa H, Toyooka T, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Shima K. Multivariate analysis of risk factors for QT prolongation following subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2003;7:R7-R12.
100. Grad A, Kiauta T, Osredkar J. Effect of elevated plasma norepinephrine on electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991;22:746-749.

101. Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J, van Crevel H. Respiratory arrest in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1984;34:1501-1503.
102. Hirashima Y, Takashima S, Matsumura N, Kurimoto M, Origasa H, Endo S. Right sylvian fissure subarachnoid hemorrhage has electrocardiographic consequences. *Stroke* 2001;32:2278-2281.
103. Horowitz MB, Willet D, Keffer J. The use of cardiac troponin-I (cTnI) to determine the incidence of myocardial ischemia and injury in patients with aneurysmal and presumed aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:87-93.
104. Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, Kohno S. Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardio-graphic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Circ J* 2003;67:753-756.
105. Kettunen P. Subarachnoid haemorrhage and acute heart injury. *Clin Chim Acta* 1983;134:123-127.
106. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:636-640.
107. Macmillan CS, Andrews PJ, Struthers AD. QTc dispersion as a marker for medical complications after severe subarachnoid haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:537-542.
108. Maiuri F, Benvenuti D, Carrieri P, Orefice G, Carbone M, Carandente M. Serum and cerebrospinal fluid enzymes in subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 1989;11:6-8.
109. Munoz JC, San Roman JA, de la Fuente L, Tamayo L, Alvarez A, Gandia F, Castillo JA, Vilacosta I, Rodriguez P, Fernandez-Aviles F. Subarachnoid hemorrhage: electrocardiographic, left ventricular wall motion abnormalities and mortality analysis in 14 cases. *Med Clin (Barc)* 1998;111:6-10.

110. Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E. Deformation of the ventrolateral medulla oblongata by subarachnoid hemorrhage from ruptured vertebral artery aneurysms causes neurogenic pulmonary edema. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:529-534.
111. Pollick C, Cujec B, Parker S, Tator C. Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:600-605.
112. Popescu M, Nuta G, Toma D. Electrocardiographic and arterial pressure changes in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *Rev Med Interna Neurol Psihiatr Neurochir Dermatovenerol Med Intern* 1989;41:459-466.
113. Ramani A, Shetty U, Kundaje GN. Electrocardiographic abnormalities in cerebrovascular accidents. *Angiology* 1990;41:681-686.
114. Randell T, Tanskanen P, Scheinin M, Kyttä J, Ohman J, Lindgren L. QT dispersion after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:163-166.
115. Rivera Nava C, Corona T, Estanol B, Castrejon E, Abundes Velasco A. Elevation of total urinary catecholamines in patients with subarachnoid hemorrhage. *Rev Invest Clin* 1994;46:241-244.
116. Salvati M, Cosentino F, Artico M, Ferrari M, Franchi D, Domenicucci M, Ramundo Orlando E, Tacconi L, Cosentino F, Jr. Electrocardiographic changes in subarachnoid hemorrhage secondary to cerebral aneurysm. Report of 70 cases. *Ital J Neurol Sci* 1992;13:409-413.
117. Singh NK, Kumar M, Awasthy P. Electrocardiographic abnormalities in subarachnoid haemorrhage. *J Assoc Physicians India* 1986;34:706-707.
118. Szabo MD, Crosby G, Hurford WE, Strauss HW. Myocardial perfusion following acute subarachnoid hemorrhage in patients with an abnormal electrocardiogram. *Anesth Analg* 1993;76:253-258.

119. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
120. Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1993;79:494-499.
121. Koide H, Kobayashi S, Kitani M, Tsunematsu T, Nakazawa Y. Improvement of cerebral blood flow and cognitive function following pacemaker implantation in patients with bradycardia. *Gerontology* 1994;40:279-285.
122. Hagendorff A, Dettmers C, Block A, Pizzulli L, Omran H, Hartmann A, Manz M, Luderitz B. Reduction of cerebral blood flow with induced tachycardia in rats and in patients with coronary artery disease and premature ventricular contractions. *Eur Heart J* 1994;15:1477-1481.
123. Kamiya K, Inagawa T, Ohta N, Uozumi T. Effect of temporary pacing on patients with bradycardia in the acute stage following subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1992;37:261-263.
124. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999;90:1018-1024.
125. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 1998;316:333-338.
126. Weir BK. Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture. *J Neurosurg* 1978;4:502-507.
127. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98:978-984.