

MISE AU POINT FMC**L'HEMORRAGIE MENINGEE PAR RUPTURE ANEVRYSMALE****B. FEDOUL, K. CHAKOUR, ME. CHAOUI****Service de Neurochirurgie, CHU Hassan II, Fès, MAROC****POINTS ESSENTIELS**

- L'hémorragie méningée anévrysmale correspond à la rupture d'un anévrisme artériel intracrânien responsable de l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens.
- Le diagnostic est le plus souvent facile car le tableau clinique est évocateur. Néanmoins, sa confirmation impose la réalisation systématique d'un scanner et ou une ponction lombaire.
- Sa prise en charge nécessite, dès le diagnostic, un transfert vers un milieu neurochirurgical afin de compléter le bilan par une artériographie cérébrale pour diagnostic étiologique et parfois thérapeutique.
- Cette mise au point abordera la physiopathologie, le diagnostic, les complications et les principes du traitement de cette pathologie encore de nos jours, grevée d'une lourde mortalité et morbidité.

KEY POINTS

- Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is the rupture of an intracranial arterial aneurysm responsible for the eruption of blood in the subarachnoid space. The diagnosis is usually easy because the clinical picture is suggestive. However, confirmation requires the realization of a systematic scan and or lumbar puncture.
- Her care needs, once the diagnosis, transferring to a neurosurgical unit to complete assesment by cerebral arteriography for etiologic diagnosis and sometimes treatment.
- This review will address physiopathology, diagnostic, complications and treatment of subarachnoid haemorrhage which remains associated with a high complication and a high mortality rate.

Correspondance : Dr Badr FEDOUL, E-mail : badrfed@yahoo.fr**Mots Clés:** Hémorragie méningée anévrysmale; Vasospasme cérébral; Hydrocéphalie.**Keywords:** aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, hydrocephalus.

INTRODUCTION

L'hémorragie méningée anévrysmale (HMA) est due à la rupture d'un anévrysme artériel intracrânien responsable de l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Son incidence est de 4,5 à 28 pour 100000 habitants et par an [1].

La population concernée est relativement jeune, avec un pic estimé entre 30 et 60 ans.

Environ 12 % des patients décèdent avant toute prise en charge médicale [2], 18 % gardent des séquelles lourdes et invalidantes et seuls 20 % des patients ne présentent aucune séquelle [3].

La récurrence précoce du saignement ainsi que le vasospasme et ses conséquences, sont responsables d'une grande partie des évolutions défavorables.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'HMA est définie par l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens à partir de la fissuration d'une paroi artérielle anormale. Cette dysplasie artérielle congénitale (absence ou atrophie des couches élastiques et musculaires de l'intima) se rencontre le plus souvent au niveau des gros vaisseaux intracrâniens de la base du crâne et plus particulièrement au niveau de leurs bifurcations. Avec le temps et sous l'effet de la pression artérielle, la paroi vasculaire dysplasique se distend progressivement et le vaisseau se déforme pour aboutir à la formation d'un anévrysme. Dans 80 % des cas environ, la localisation des anévrysmes se situe au niveau de la circulation artérielle cérébrale antérieure : terminaison de l'artère carotide interne, artère communicante antérieure, artère péricalluse, artère cérébrale moyenne [4].

Classiquement, l'anévrysme est constitué d'un sac et d'un collet, les formes atypiques fusiformes, polylobées, n'étant pas rares de même que les localisations multiples observées dans 20 à 30 % des cas. Les parois des vaisseaux cérébraux et celles de l'anévrysme sont soumises à une tension, force tangentielle à la paroi, dépendant de la pression artérielle systolique (PAS). C'est la raison pour laquelle les ruptures anévrysmales sont plus fréquentes au cours des poussées hypertensives. L'importance de l'élévation de la PAS détermine le degré de fissuration anévrysmale et le volume du

saignement. L'issue brutale de sang entraîne une augmentation rapide de la pression intracrânienne (PIC) [5] à l'origine d'une chute de la pression de perfusion cérébrale (PPC) et induit une vasoconstriction artérielle cérébrale responsable d'une baisse du débit sanguin cérébral (DSC). L'absence d'adaptation immédiate de la pression artérielle moyenne (PAM) à cette baisse brutale de perfusion cérébrale se traduit fréquemment par une perte de connaissance, voire par une crise convulsive. La formation d'un caillot intranévrismal, favorisé par l'augmentation de la PIC (et donc la diminution du gradient de pression transanévrismal) interrompt le saignement. La diminution de la PIC permet secondairement la restauration d'une PPC compatible avec le retour à la conscience [4].

SIGNES CLINIQUES

1. Les signes révélateurs

La rupture d'anévrysme survient le plus souvent entre 30 et 60 ans, plus souvent chez la femme. Le début est brutal, parfois après un effort ou une exposition au soleil. Le tableau typique est celui d'un syndrome méningé aigu avec céphalée aiguë, intense, brutale en « coup de poignard » et d'emblée maximale avec photophobie.

TOUTE CEPHALEE AIGUË DOIT FAIRE EVOQUER EN PRIORITE UNE HEMORRAGIE MENINGEE.

Les vomissements, parfois en jet ; les troubles de la vigilance. D'autres signes peuvent inaugurer le tableau : Malaise brutal avec obscurcissement de la conscience, voire perte de connaissance; Crise comitiale généralisée, voire état de mal épileptique, des troubles psychiatriques aigus à type d'agitation, de syndrome confusionnel, d'état pseudoébriéux.

TOUT SYNDROME CONFUSIONNEL DOIT FAIRE EVOQUER UNE HEMORRAGIE MENINGEE.

Les formes frustes «épistaxis méningé» se traduisent simplement par des céphalées

modérées d'allure pseudo-migraineuse. Les formes foudroyantes avec inondation ventriculaire massive se manifestent par un coma d'emblée ou par une mort subite.

2. Les données de l'examen :

- La Raideur méningée : raideur douloureuse de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski.
- Les signes végétatifs : bradycardie ou tachycardie, instabilité tensionnelle, augmentation retardée de la température (38-38°5), polypnée, modifications vasomotrices.
- Les Signes de localisation : ils sont généralement dus à un hématome intra parenchymateux, associé à l'hémorragie méningée dans environ 15% des cas; un spasme artériel (qui survient en règle secondairement, au-delà du troisième jour); ou rarement, à l'anévrisme lui-même [6].
- Anomalies du fond d'œil (inconstantes): hémorragies rétinienne ou vitréennes, œdème papillaire.
- Autres signes (sans valeur localisatrice): signe de Babinski bilatéral, réflexes ostéotendineux vifs, paralysie du VI liée à l'HTIC.

Au terme de l'examen clinique, on peut classer l'hémorragie en fonction de la sévérité du syndrome méningé, de l'état de vigilance, et de la présence ou non de signes de localisation.

L'échelle d'évaluation clinique de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) tend à être la plus utilisée. Elle associe le score de Glasgow à la présence d'un déficit moteur (Tableau 1).

Grade	GCS	Déficit
I	15	Absent
II	14 - 13	Absent
III	14 - 13	Présent
IV	12 - 7	Absent ou présent
V	6 - 3	Absent ou présent

GCS : Glasgow Coma Scale.

Tableau 1 : Classification de la sévérité des hémorragies méningées selon la World Federation of Neurosurgeons

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. Le scanner cérébral

LE SCANNER CEREBRAL SANS INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE EST LE PREMIER EXAMEN A REALISER EN URGENCE DEVANT TOUTE SUSPICION D'HEMORRAGIE MENINGEE.

Il permet d'établir le diagnostic positif d'hémorragie méningée en mettant en évidence une hyperdensité spontanée des espaces sous-arachnoïdiens: sillons corticaux et vallées sylviennes, citernes de la base, scissure interhémisphérique (Fig :1).



Figure 1 : Tomodensitométrie cérébrale: hyperdensité spontanée des espaces sous-arachnoïdiens témoignant de l'existence d'une hémorragie méningée (patient admis au service des urgences neurochirurgicales du CHU Hassan II de Fès).

La classification de Fisher permet d'établir le grade scannographique de l'hémorragie méningée selon la quantité de sang visible au scanner cérébral (Tableau 2).

Grade	Aspect du scanner
1	Absence de sang
2	Dépôts de moins de 1mm d'épaisseur
3	Dépôts de plus de 1mm d'épaisseur
4	Hématome parenchymateux ou hémorragie Ventriculaire

Tableau 2 : Echelle scannographique de l'hémorragie méningée

Son interprétation s'attache également à rechercher des complications telles qu'une hydrocéphalie ou un vasospasme avec ischémie cérébrale constituée. La précocité de réalisation du scanner conditionne sa sensibilité. Plus le scanner est réalisé précocement, plus il est sensible. Un scanner normal n'élimine en aucun cas le diagnostic d'hémorragie méningée.

2. La ponction lombaire :

En cas de scanner cérébral normal, et seulement dans ce cas, une ponction lombaire (PL) peut être effectuée par un opérateur entraîné. Le LCR de l'hémorragie méningée doit être distingué d'une simple ponction traumatique (Tableau 3).

LCR dans l'HMA	LCR dans la PL traumatique
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la pression d'ouverture. • Liquide rouge ou rosé de façon uniforme dans les trois tubes. • Le liquide est incoagulable. • Après centrifugation le surnageant est xanthochromique. • La recherche de pigments sanguins dans le surnageant est positive • Des érythrocytes crénelés altérés abondants. • Une leucocytose initialement proportionnelle à celle du sang périphérique, puis à prédominance lymphocytaire. • Des macrophages. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pression d'ouverture normale. • Liquide de moins en moins sanglant au fur et à mesure du recueil. • Liquide coagulable. • Surnageant clair après centrifugation. • Absence de pigments sanguins dans le surnageant. • Erythrocytes non altérés. • Absence de macrophages.

Tableau 3 : Tableau comparatif du LCR dans l'HMA et PL traumatique

3. Artériographie cérébrale :

Elle doit être pratiquée dans les 24-48 premières heures, en l'absence de contre-indication opératoire. Elle doit comporter une étude des

quatre axes (deux carotides et deux vertébrales) avec incidences multiples (face, profil, $\frac{3}{4}$) en raison de la possibilité d'anévrysmes multiples (20% des cas). Elle permet de mettre en évidence l'anévrysme artériel sous forme d'image arrondie d'addition opacifiée dès les temps artériels précoces (Fig 2), de préciser sa topographie, son volume, ses rapports avec les axes vasculaires, sa forme, le siège du collet, et de rechercher d'autres anévrysmes associés.

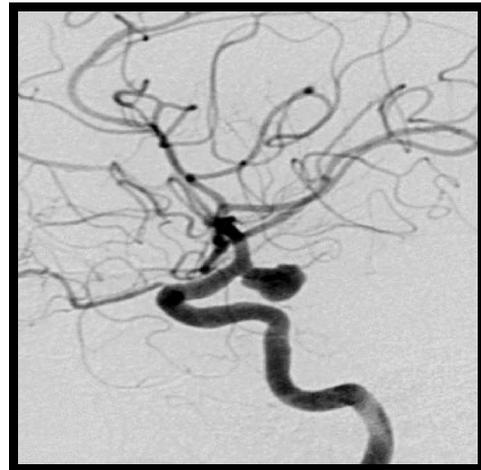


Figure 2 : Artériographie cérébrale montrant une opacification de l'artère carotide interne mettant en évidence la présence d'un anévrysme de la terminaison carotidienne [4].

4. L'IRM :

L'IRM en séquence de FLAIR pourrait apporter un diagnostic positif précoce, y compris pour des HSA très localisées, en objectivant un hypersignal. Elle est particulièrement intéressante chez la femme enceinte afin d'éviter l'exposition aux rayonnements, et reste une alternative à la PL si le scanner est normal [7].

5. Dosage de la protéine S100 :

La protéine S100 est sécrétée par le système nerveux central et peut être retrouvée dans le plasma après lésion de la barrière hémato-encéphalique. Son taux plasmatique est lui aussi corrélé à la gravité de l'atteinte cérébrale au cours des HMA. Son dosage quotidien permet un dépistage des lésions ischémiques secondaires et doit faire aujourd'hui partie du monitoring des patients présentant une HMA [5].

COMPLICATIONS

1. Le vasospasme artériel cérébral :

Le spasme artériel consiste en une vasoconstriction artérielle sévère et prolongée entraînant des modifications histologiques de la paroi artérielle parfois irréversibles. Il est provoqué par la présence de caillots adhérents à la paroi externe des artères qui induiraient la libération de peptides vasoconstricteurs par les plaquettes (sérotonine, thromboxane), sa fréquence au cours des anévrysmes rompus est estimée à 50%, et sa sévérité est surtout fonction du volume de l'hémorragie méningée. Il survient généralement entre le 4ème et le 10ème jour d'évolution et dure 2 à 3 semaines, entraînant une diminution du DSC avec ischémie d'aval de sévérité variable. Selon son étendue, sa sévérité et l'état de la circulation de suppléance, le spasme peut être asymptomatique (objectivité uniquement par les examens complémentaires) ou symptomatique avec des troubles de la vigilance et l'apparition de signes focaux ou une simple fièvre. Le scanner montre alors des zones d'hypodensité correspondant au territoire artériel ischémie [2,8]. Le Vasospasme peut être objectivé sur l'artériographie cérébrale, qui apprécie la localisation et la sévérité du spasme ou par le doppler transcârien, qui montre une augmentation des vitesses circulatoires au niveau de l'artère qui a subi le spasme et qui a l'avantage de pouvoir être répété facilement au cours de l'évolution [4].

2. La récurrence du saignement :

La récurrence du saignement est évoquée devant toute aggravation neurologique brutale, lorsque l'anévrysme n'est pas exclu. Son incidence est de 4 % lors 24 premières heures ; 7 à 19 % des patients non traités resaignent au cours du premier mois parmi lesquels on recense un taux de mortalité d'environ 70 %. L'augmentation du gradient de pression de part et d'autre du sac anévrysmal, par augmentation de la pression artérielle ou par baisse de la PIC, est le principal mécanisme impliqué dans le resaignement. Ainsi toute

hypotension intracrânienne doit être évitée, en particulier après drainage ventriculaire externe [3].

3. L'hydrocéphalie :

C'est une complication fréquente de l'HMA qui survient chez environ 20 % des patients.

Elle peut être précoce ou tardive, communicante ou non communicante, selon le mécanisme en cause. L'hydrocéphalie est objectivée à la TDM par une dilatation du système ventriculaire qui peut entraîner ou majorer l'HTIC. Compte tenu de sa fréquence, sa recherche doit être systématique. Elle doit par ailleurs être évoquée devant toute détérioration de l'état neurologique. Le traitement de l'hydrocéphalie repose sur le drainage du LCR après la mise en place d'un cathéter de dérivation ventriculaire externe [4].

4. Les convulsions :

Les crises convulsives dans les suites d'une HMA peuvent être précoces ou tardives. À la phase aiguë, leur fréquence est de l'ordre de 4 à 25%. Elles sont de mauvais pronostic car témoignent très souvent de l'importance de l'hypoperfusion cérébrale survenue lors du saignement initial. Au-delà de la troisième semaine, leur fréquence est de 3 à 5%. Elles peuvent être le témoin d'une récurrence du saignement qui doit systématiquement être recherchée en urgence par une TDM cérébrale. Considérées comme une agression cérébrale secondaire d'origine centrale, elles majorent l'HTIC par augmentation du métabolisme cérébral. Enfin, des crises infracliniques parfois compliquées d'états de mal épileptique peuvent survenir et doivent être systématiquement recherchées par un enregistrement électroencéphalographique. Elles peuvent à elles seules expliquer une détérioration de l'état neurologique [1].

5. Modifications hémodynamiques :

- L'hypertension artérielle :

Elle est habituelle au décours d'une HMA. Elle fait partie des mécanismes de compensation mis en jeu pour rétablir la perfusion cérébrale. Elle doit

impérativement être respectée si l'anévrisme est traité tant qu'elle ne dépasse pas 170 mmHg. En revanche, si l'anévrisme n'est pas traité, la pression artérielle systolique doit être contrôlée autour d'une valeur systolique de 130 mmHg en raison du risque de récurrence hémorragique [6].

- L'insuffisance cardiaque aiguë :

Elle résulte d'une hyperstimulation sympathique à l'origine d'une sidération myocardique responsable d'une insuffisance ventriculaire gauche. L'insuffisance cardiaque aiguë aggrave le pronostic neurologique des patients et complique singulièrement leur prise en charge. La règle est de traiter l'insuffisance cardiaque et de corriger l'hémodynamique systémique avant d'entreprendre le traitement curatif de l'anévrisme. La durée de l'insuffisance cardiaque est très variable de quelques heures jusqu'à 15 jours. Son évolution est le plus souvent favorable sous traitement avec récupération de la fonction myocardique [5].

6. L'atteinte respiratoire :

L'atteinte respiratoire lors d'une HMA a souvent une double composante :
L'altération de la mécanique ventilatoire qui est l'apanage des patients en grade neurologique élevé (IV et V) associée à une atteinte alvéolocapillaire qui se manifeste par un œdème aigu pulmonaire (OAP) dit neurogénique qui résulte de la rupture de la membrane alvéolocapillaire. L'OAP neurogénique peut parfois s'associer à l'OAP cardiogénique [3].

7. L'atteinte ophtalmologique :

Les plus fréquentes sont l'atteinte du nerf moteur oculaire commun, et le syndrome de Terson caractérisé par une hémorragie intravitréenne, qui est une complication de l'HMA encore souvent méconnue, malgré sa fréquence élevée (40 %) dû à la suffusion hémorragique par gêne brutale au retour veineux ophtalmique secondaire à l'HIC brutal. Il se manifeste par une baisse importante de l'acuité visuelle. Sa recherche doit être systématique [1,4].

CONDUITE A TENIR TRAITEMENT

1. La cure anévrysmale :

Une fois le diagnostic d'HMA posé, le patient doit être adressé en urgence en milieu spécialisé neurochirurgical. Le traitement curatif de l'anévrisme visualisé à l'angiographie cérébrale consiste à exclure le sac anévrysmal de la circulation cérébrale, soit chirurgicalement par pose d'un clip sur le collet de l'anévrisme, soit par procédure endovasculaire avec embolisation de l'anévrisme au moyen de coils (fil métallique de platine). Le choix entre les 2 traitements sera discuté en fonction de la présentation clinique de l'hémorragie méningée (grade de la WFNS, présence d'un hématome intraparenchymateux, vasospasme...) et des caractéristiques anatomiques de l'anévrisme (taille, collet, localisation, forme, nombre). Quelle que soit la technique, celle-ci doit être effectuée rapidement après le saignement initial, si possible dans les 24 premières heures et cela pour deux raisons importantes : Eliminer tout risque de récurrence, et permettre l'application de la « triple H thérapie » comme traitement préventif et curatif d'un éventuel vasospasme.

2. La prise en charge en neuroréanimation :

- Prise en charge de l'hypertension intracrânienne :
- ✓ Quasi-constante chez les patients en grade neurologique élevé. L'HTIC peut être secondaire à l'existence d'une hydrocéphalie ou la présence d'un hématome intraparenchymateux justifiant une évacuation chirurgicale le plus souvent couplée à la cure de l'anévrisme. Le drainage ventriculaire, la sédation profonde avec ou sans curarisation, l'osmothérapie, voire l'hypothermie sont les principaux moyens de lutte contre l'œdème cérébral. La craniectomie décompressive, d'indication relativement rare, peut parfois s'avérer nécessaire en cas d'HTIC réfractaire avec risque d'engagement [7,8].

- Prévention et traitement du vasospasme :

- ✓ La cure de l'anévrisme est la première de ces mesures.
- ✓ La nimodipine: la Prévention du spasme artériel par la nimodipine (inhibiteur calcique) à la dose de : 360 mg/j per os (soit 2 cp à 30 mg toutes les 4 heures) dans les formes peu sévères ou 1 à 2 mg/heure à la seringue électrique dans les formes sévères avec un contrôle strict de la tension artérielle qui doit être maintenue aux alentours de 150 mm Hg de systolique. La durée de traitement est de trois semaines [8].
- ✓ La triple « H » thérapie : Utilisée depuis longtemps dans la prévention et le traitement du vasospasme, elle associe l'hypervolémie obtenue par l'administration de solutés cristalloïdes et colloïdes qui permettent l'amélioration du DSC grâce à l'augmentation du débit cardiaque; l'hémodilution, induisant une vasodilatation de la microcirculation cérébrale qui améliore la perfusion cérébrale et l'HTA obtenue grâce à l'utilisation de substances vasoactives [4].

LA TRIPLE « H » THERAPIE NE PEUT ETRE UTILISEE QUE SI L'ANEVRYSMES EST EXCLU.

- ✓ Le traitement endovasculaire : L'artériographie offre deux possibilités thérapeutiques lorsqu'existe un vasospasme, la première, par injection intra-artérielle d'agents vasodilatateurs telles la papavérine, la nimodipine et la milrinone et la seconde mécanique par utilisation d'un ballonnet intra-artériel (angioplastie).

3. Le traitement de l'hydrocéphalie :

A la phase aiguë, l'hydrocéphalie impose un drainage continu selon une pression adaptée en fonction si l'anévrisme est traité ou non. L'hydrocéphalie survient ou persiste à distance du saignement, habituellement dans les deux à trois semaines suivant une hémorragie méningée (15 % des patients) : elle va alors nécessiter un drainage définitif du LCR par voie interne [1].

4. Les mesures thérapeutiques non spécifiques :

- La ventilation mécanique :

L'assistance ventilatoire est de règle en cas d'altération de l'état de conscience ou lors d'un état de mal convulsif.

- La prise en charge hémodynamique :

En cas d'anévrisme non traité: l'HTA source de ressaignement, doit être impérativement contrôlée. La pression artérielle systolique ne doit pas excéder 140 mmHg.

En cas d'anévrisme traité : l'HTA doit être respectée tant qu'elle ne dépasse pas 170 mmHg de pression systolique. Le traitement d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche fait appel à la dobutamine ou l'adrénaline. L'assistance circulatoire (contre-pulsion par ballonnet intra aortique) peut exceptionnellement être proposée en l'absence d'efficacité du traitement médical, aux patients dont le pronostic neurologique semble a priori favorable [4].

- La correction des troubles hydro-électrolytiques et métaboliques :

L'hyponatrémie et l'hypovolémie sont corrigées par un apport hydrosodé adapté sous contrôle du monitoring hémodynamique ainsi que le maintien d'une hypervolémie relative est impératif, sauf en cas de défaillance cardiaque ou d'OAP. L'hyperglycémie est reconnue pour être délétère sur le cerveau lésé, elle aggrave l'acidose locale et contribue à l'extension des lésions ischémiques. Elle doit faire l'objet d'une surveillance et d'une correction par une insulinothérapie intraveineuse [4].

- Le contrôle de la température

La lutte contre la fièvre fait appel au paracétamol. Le recours aux agents physiques, présente l'inconvénient de générer des frissons tout aussi délétères pour le cerveau que la fièvre et ne peut être préconisé que sous sédation profonde, voire curarisation [4].

CONCLUSION

L'HMA est une pathologie grave qui survient brutalement chez des sujets jeunes. C'est une

urgence médicochirurgicale qui doit conduire au transfert du patient dans un centre neurochirurgical dont la prise en charge fait appel à la collaboration du neurochirurgien avec l'anesthésiste-réanimateur et le neuroradiologue. Ses complications potentielles sont fréquentes et

responsables d'une mortalité et d'une morbidité élevée. La sensibilisation du corps médical de la rapidité de sa prise en charge ainsi que l'amélioration du monitoring au lit du patient sont les deux moyens les plus efficaces pour améliorer le pronostic de cette pathologie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. Improved survival afteraneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case managementduring a 12-year period. *J Neurosurg* 1999; 90: 664-72.
2. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1995; 45:871-4.
3. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 2002;360:1267—74.
4. Thomas Lescot, Lamine Abdennour, Lounis Allouane, Louis Puybasset Prise en charge des hémorragies méningées anévrismales *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2009) 13, 168-177.
5. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. 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: 809-17.
6. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-80.
7. Sanchez-Pena P, Pereira AR, Sourour NA, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; 36:2267-73.
8. Pluta RM. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 104: 139-47.