



© Tuğçe Mengi,
© Barış Yılmaz,
© Ali Necati Gökmen,
© Uğur Koca

Levosimendan Subaraknoid Kanamada Tedavi Seçeneği Olabilir mi?

Can Levosimendan Be a Treatment Option in Subarachnoid Hemorrhage?

Geliş Tarihi/Received : 27.02.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 07.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Tuğçe Mengi, Barış Yılmaz, Ali Necati Gökmen,
Uğur Koca
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tuğçe Mengi (✉),
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta : tugceangin@gmail.com
Tel. : +90 535 461 42 00
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-0639-0957

ÖZ Tıbbi ve cerrahi tedavideki gelişmelere rağmen, anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK) erken yaştaki mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar mortalitenin başlıca nedenlerindedir. En şiddetli kardiyak komplikasyonlardan biri nörojenik stres kardiyomiyopatidir. Nörojenik stres kardiyomiyopatisinde görülen sol ventrikül disfonksiyonu genellikle birkaç gün içinde geri dönüşümlü olmasına rağmen şiddetli hipotansiyona, pulmoner ödeme ve kardiyojenik şoka neden olabilir. SAK sonrası gelişen kalp yetmezliğinin geleneksel tedavisi, noradrenalin, dobutamin ve yüksek miktarda sıvıların kullanımına dayanmaktadır. Ancak SAK'de azalmış kalp debisinin tedavisi zordur. Çünkü SAK'de artmış adrenerjik stimülasyona bağlı miyokard hücreleri zaten stres altındadır. Ekzojen katekolaminlerin kullanımı miyokard hücrelerinde ilave nörokardiyojenik hasara, aşırı kalsiyum yüküne, serebral kan akımında azalmaya ve gecikmiş serebral iskemi gelişimine neden olabilir. Levosimendan kullanımı ile ekzojen katekolaminlerin kullanımı azaltılarak katekolaminlerin oluşturduğu kardiyotoksitenin kısır döngüsü kırılabilir. Levosimendan miyokardın oksijen tüketimini artırmadan kalp debisinin hızla eski haline getirilmesini sağlayan ve serebral perfüzyonu optimize eden adrenerjik olmayan bir inotropik kalsiyum sensitizördür. Gecikmiş serebral iskemi patogenezinde sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki azalmanın yer aldığını düşünürsek bu hastalarda levosimendan uygulaması ile nörolojik komplikasyon gelişme riski azalabilir. Ayrıca deneysel çalışmalarda levosimendanın SAK'de nöroprotektif etkileri olabileceğine dair yeni veriler de mevcuttur. Bu derlemede SAK seyrinde gelişen hemodinamik bozuklukların tedavisinde levosimendan kullanımı güncel bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, travmatik, anevrizma, intrakraniyal vazospazm, yoğun bakım, levosimendan, nörojenik stres kardiyomiyopatisi

ABSTRACT Despite improvements in medical and surgical treatment, aneurysmatic subarachnoid hemorrhage (SAH) remains one of the main causes of early mortality. Cardiac and pulmonary complications are the main causes of mortality. One of the most severe cardiac complications is neurogenic stress cardiomyopathy. Left ventricular dysfunction which is seen in neurogenic stress cardiomyopathy, although it is usually reversible within a few days, can cause severe hypotension, pulmonary edema and cardiogenic shock. Traditional treatment of heart failure after SAH is based on the use of noradrenaline, dobutamine and high volume of fluids. However, it is difficult to treat reduced cardiac output in SAH. Because, myocardial cells are already under stress due to increased adrenergic stimulation. The use of exogenous catecholamines may cause additional neurocardiogenic damage in myocardial cells, excessive calcium burden, decreased cerebral blood flow, and delayed cerebral ischemia.

By reducing the use of exogenous catecholamines with levosimendan, the vicious circle of cardiotoxicity induced by catecholamines can be broken. Levosimendan is a nonadrenergic inotropic calcium sensitizer that allows rapid recovery of cardiac output and optimizes cerebral perfusion without increasing myocardial oxygen consumption. If we consider that reduction in left ventricular systolic function plays a role in the pathogenesis of delayed cerebral ischemia, the risk of developing neurological complications may be reduced by administration of levosimendan in these patients. Moreover, new evidence from experimental studies also indicates that levosimendan may have neuroprotective effects in the SAH. In this review, the use of levosimendan in the treatment of hemodynamic disorders which develops in the course of SAH has been discussed in company with current literature.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, traumatic, aneurysm, intracranial vasospasm, critical care, levosimendan, neurogenic stress cardiomyopathy

Giriş

Tıbbi ve cerrahi tedavideki gelişmelere rağmen, anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK) erken yaştaki mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Mortalitenin başlıca nedenleri primer kanama, yeniden kanama, vazospazm ve medikal komplikasyonlardır (2).

SAK'de kalp işlev bozukluğu uzun yıllardır bilinmektedir (3). Hastaların %50-100'ünde elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, %20 ila %40'ında troponin yükselmesi görülmektedir (3). Hastaların %10-15'inde ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'den daha düşüktür (4). Sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda vazoaaktif ilaçlar ile bozulmuş hemodinaminin stabilize edilmesi amaçlanır (2). Ancak çalışmalar vazoaaktif ilaçlarla konvansiyonel tedavinin, aşırı kalsiyum (Ca^{+2}) yüküne neden olduğu, miyokard oksijen tüketimini arttırdığı ve serebral kan akımını azalttığını göstermiştir (5).

Yeni bir inotropik ilaç olan levosimendanın, düşük debili kalp yetmezliğinde kullanımı geçerlilik kazanmıştır (2). Levosimendan miyokardın oksijen tüketimini artırmadan kalp debisinin hızla eski haline getirilmesini sağlayan ve serebral perfüzyonu düzelteren, adrenerjik olmayan bir inotropik Ca^{+2} hassaslaştırıcıdır (5).

Bu derlemenin amacı anevrizmatik SAK tedavisinde levosimendan kullanımını güncel literatür eşliğinde tartışmaktır.

Subaraknoid Kanamanın Kalbe Etkileri

SAK sonrasında ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlar, hastanın prognozunda çok önemli bir rol oynamaktadır (2). SAK'ye bağlı olarak miyokartta meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalp bulguları ılımlı EKG değişikliklerinden kalp durmasına kadar uzanır (6). Hastaların %50-100'ünde EKG değişiklikleri, %20 ila %40'ında troponin yükselmesi görülür (3). SAK sonrasında en sık görülen EKG değişiklikleri repolarizasyon anormallikleridir (4). Diğer EKG bulguları, T dalgasının ters dönmesi ve Q dalgası oluşumlarıyla birlikte prekordiyal derivasyonlarda ST yükselmesini içerir (4). Ayrıca hastalarının %4-8'inde malign aritmiler görülebilir. Bu durumda görülen aritmilerin patofizyolojisinde, aşırı sempatik uyarı sonucu gelişen hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış sorumlu tutulmaktadır (5).

En şiddetli kardiyak komplikasyonlardan biri olan "nörojenik stres kardiyomiyopatisi (NSK)" ise hastaların %20-30'unda meydana gelmektedir (7). Literatürde NSK; "nörojenik afallamış miyokard" (neurogenic stunned myocardium), "nörojenik kardiyak afallama" (neurogenic cardiac stunning), "nörokardiyojenik hasarlanma" (neurocardiogenic injury) olarak da adlandırılmaktadır (4,8). Altta yatan patofizyolojiyi daha doğru bir şekilde yansıttığı için, NSK terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

NSK, SAK'nin akut evresinde sol ventrikül sistolik fonksiyonunda meydana gelen ciddi depresyon sonucu kalp debisinde azalmaya neden olan geri dönüşümlü miyokard hasarıdır (9). Geçici sol ventrikül disfonksiyonu sadece SAK'de değil iskemik inme, akut hidrosefali, Guillain-Barré sendromu, status epileptikus durumlarında da tanımlanmıştır (4). Yani NSK terimi, çeşitli akut beyin hasarı tiplerinden sonra, otonom sinir sistemindeki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan miyokard hasarı ve işlev bozukluğunu ifade eder (10).

SAK sonrası gelişen NSK'nin Takotsubo kardiyomiyopatisi ile benzer olup olmadığı, son zamanların oldukça popüler bir konusudur. Takotsubo kardiyomiyopatisi, belirgin koroner arter stenozu olmamasına rağmen sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, EKG değişiklikleri ve miyokard enzimlerinin salınımı ile karakterize bir sendromdur (11). Genellikle duygusal ya da fiziksel stresör bir tetikleyici sonrası ortaya çıkmaktadır (12). Katekolaminler ve stres ilişkili nöropeptidlerin anormal plazma düzeyleri hastaların sadece %75'inde saptanabilir olmasına rağmen kolaylaştırıcı ana faktör olarak düşünülmektedir (12). Takotsubo kardiyomiyopatisi tipik olarak apikal akinezi ve bazal segment fonksiyonunun korunması şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak sol ventrikül bazal segmentde işlev bozukluğunun olduğu ve apikal segmentin korunduğu varyantlar da gösterilmiştir (13).

NSK'nin sıklıkla Takotsubo kardiyomiyopatisinin bir parçası olduğu düşünülse de; klinik tabloda, EKG değişikliklerinde ve sol ventrikül fonksiyonunda farklılıklar olabilir (14). Takotsubo kardiyomiyopatisi hastalarda klinik, ön planda akut koroner sendromu; NSK'li hastalarda ise akut kalp yetmezliğini taklit etmektedir. NSK'de baskın olarak bazal ve orta ventrikül bölümlerini etkileyen hipo/akinezi mevcut iken Takotsubo kardiyomiyopatisinde apikal etkilenme ön plandadır (14). Miyokardın hem bazal hem de apikal segmentleri, yüksek adreno-reseptör konsantrasyonu ve sempatik sinir yoğunluğu nedeniyle, aşırı katekolamin salınımına karşı savunmasızdır

(4). Ancak NSK ve Takotsubo kardiyomiyopatisinde yoğun olarak bulunan adreno reseptörler farklıdır (NSK'de β_1 reseptörler, Takotsubo kardiyomiyopatisinde apekte yoğunlaşmış olan β_2 reseptörler) (10). Ekokardiyografik (EKO) ve klinik bulgulardaki farklılıkların adreno reseptör alt tiplerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

SAK sonrası ilk 72 saat kardiyak komplikasyonlar açısından en riskli zamandır. İzole EKG değişiklikleri, kalp enzimlerinin yükseklikleri ve NSK, genellikle SAK sonrası ilk 72 saat içinde görülmektedir (4,5). SAK'nin akut döneminde, ani bir intrakraniyal basınç artışı ve serebral perfüzyon basıncında azalma oluşur (5). Kalp debisini ve ortalama arter basıncını artırmak ve dolayısıyla serebral perfüzyon basıncını düzeltmek için kompensasyon mekanizmaları devreye girer. En önemli kompensasyon mekanizması olan sempatik aktivasyonun, NSK patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (5,8). NSK'nin patofizyolojisinde katekolaminlerin suçlanması görece yeni bir bilgidir. Daha eski çalışmalarda, hipotalamustaki histopatolojik perivasküler lezyonlar ve kolinerjik uyarılma üzerinde durulmuştur. Ancak bu görüşten zamanla vazgeçilerek aslında katekolamin artışının nörokardiyojenik değişikliklerle ilişkili olabileceği fikri ağırlık kazanmıştır (4). Sempatik aktivasyon sonucu salınan katekolaminlerin miyokard hücreleri üzerinde doğrudan toksik etki yapabileceği belirtilmiştir (15). Son zamanlarda miyokardiyal mikrovasküler disfonksiyon ve genetik yatkınlık, potansiyel patofizyolojik mekanizmalar olarak araştırılmıştır (4). NSK gelişen SAK'li hastalarda genetik polimorfizme bağlı olarak adreno reseptörlerin daha yüksek katekolamin duyarlılığına sahip olduğu düşünülmektedir (16).

NSK'de prognoz, kalp hasarından çok nörolojik hasarın derecesine bağlı olduğu düşünülmektedir (5). Hunt-Hess skalası SAK'de bilinç değerlendirilmesinin yapıldığı ve prognoz tahmininde rol oynayan bir skorlama sistemidir. Kilbourn ve ark. (17) yapmış oldukları çalışmada, yüksek Hunt-Hess skorunun (≥ 3), NSK ile ilişkili olduğunu ve NSK gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Malik ve ark. (8) çalışmasında ise Hunt-Hess skoru ile sol ventrikül EF arasında pozitif korelasyon saptanmakla beraber NSK ile prognoz arasında ilişki saptanamamıştır.

Subaraknoid Kanama Sonrası Gelişen Kalp Yetmezliğinde Levosimendan Kullanımı

SAK hastaların tedavisinde hemodinamik izlem ve destek önemlidir (4). Bu hastalar genellikle kanamadan

sonra akut fazda, hipovolemi ve hipotansiyonu önlemek için sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyar (18). Hipotansiyon ve hipovolemi, lokal serebral kan akımını azaltır ve bu da gecikmiş serebral iskemi riskinde artışa neden olur (19). Serebral vazospazm tedavisinde "triple-H" (hipertansif, hipervolemik, hemodilüsyon) tedavisi uzun yılladır bilinmektedir (20). Hipervolemi ve hemodilüsyon, "triple-H" tedavisinin tartışmalı kısımları olmakla birlikte teorik olarak hacim genişlemesiyle elde edilen hemodilüsyon, kalp debisini artırarak kalp dolum basınçlarını, kan basıncını ve serebral kan akımını artırabilir ve serebral iskemiye önleyebilir (21). Ayrıca hacim genişlemesi, özellikle kan akışkanlığını düşürerek ve serebrovasküler direnci azaltarak, iskemik bölgelerin mikro dolaşımını iyileştirebilir (21). Ancak bu bilgilerin klinik araştırma sonuçlarına yansımada çelişkiler mevcuttur. Hipervolemik tedavinin fayda sağlamadığı bazı çalışmalar mevcuttur (22-24). Ayrıca SAK'ye eşlik eden ciddi miyokard işlev bozukluğu varlığında triple-H tedavisinin etkinliği sınırlanabilir (4). Bu tür hastalarda hipervolemik tedavi sonucunda pulmoner ödem, oksijenlenmenin bozulması, ekspirasyon sonu pozitif basınç gereksiniminin artması görülebilir (15,25).

Vazopressörle elde edilen hipertansiyon (yani triple-H tedavisinin hipertansiyon komponenti) ise bölgesel serebral kan akımında iyileşme sağlayabilir (21). Levy ve ark.'nın (26) 160 SAK hastası ile yaptıkları çalışmada, vazospazm ve refrakter hipotansiyon gelişen 55 hasta üzerinde dobutaminin etkisini araştırmıştır. Dobutamin infüzyonu uygulanan hastalarda kalp indeksinde artış, sistemik damar direncinde azalma ve kalp hızında artış sağlanmıştır. Bu 23 hastanın 18'inde vazospazma bağlı klinik defisitlerde geri dönüşüm izlenmiştir. Ancak bazı yazarlar hipertansiyon ile serebral kan akımında artışın sadece vazospazm varlığında sağlanabileceğini belirtmektedir (22). Ayrıca akut SAK'de adrenerjik uyarı maksimum olduğu için zaten miyokard hücreleri stres altındadır (15). Dışarıdan verilen katekolaminlerin (dopamin, dobutamin, adrenalin, noradrenalin) kullanımı miyokard hücrelerinde ilave nörokardiyojenik hasara, aşırı Ca^{2+} yüküne ve serebral kan akımında azalmaya neden olabilir (5,15,27).

Literatürdeki sınırlı veriler levosimendanın SAK sonrası kardiyomiyopati tedavisinde ve serebral kan akımındaki azalmanın önüne geçilmesinde yeni bir araç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (5). Levosimendan kullanımı ile katekolaminlerin kullanımı azaltılarak katekolaminlerin oluşturduğu kardiyotoksisitenin

kısır döngüsü kırılabilir (15). Levosimendan kardiyak troponin C'ye bağlanır ve bu regülatör proteinin Ca^{+2} bağlantılı yapısını stabilize eder (12,27). Sistolde aktin ve miyozin lifleri arasındaki etkileşimin uzamasını sağlar ve daha yüksek sitozolik Ca^{+2} seviyeleri ile miyokardın sistolik performansını artırır. Bu etkileşim diyastolün daha düşük sitozolik Ca^{+2} seviyeleri sırasında son bulur, bu nedenle sol ventrikülün diyastolik fonksiyonu etkilenmez (12). Vazodilatatör etkisini ise, damar düz kas hücrelerinin sarkolemma membranındaki adenozin 3'-trifosfata (ATP) duyarlı potasyum (KATP) kanalları üzerinden gösterir (5). Sistemik, pulmoner ve koroner dolaşımda vazodilatasyona neden olur, ön ve art yükü düşürür, doku perfüzyonunu iyileştirir (5,12). Bu şekilde levosimendan kalp debisini artırır ve sol ventrikül duvar hareketini normale döndürür (5). NSK ve Takotsubo kardiyomiyopatisinde patogenez oldukça benzerdir. NSK'de levosimendan kullanımı ile ilgili çalışmaların kısıtlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda Takotsubo kardiyomiyopatisinde levosimendan kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalara göz atmak yerinde olacaktır. Santoro ve ark.'nın (12) yaptıkları çalışmada 13 Takotsubo kardiyomiyopati (EF \leq %35) hastaya yükleme dozu olmaksızın levosimendan 0,1 μ g/kg/dk dozunda 24 saat boyunca verilmiş, tüm hastaların üçüncü gün ve taburculukta bakılan sol ventrikül EF'lerinde düzelme sağlanmıştır. Paur ve ark.'nın (28) yaptıkları deneysel çalışmada ise Takotsubo kardiyomiyopatisi geliştirilmiş hayvan modelinde levosimendanın mortaliteyi artırmadan akut kardiyak disfonksiyonu hafiflettiği gösterilmiştir.

Levosimendan infüzyonunun yan etkileri, akut kalp yetmezliği olan hastalarda genellikle iyi tolere edilmektedir. Levosimendanın hipotansiyon, atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardi insidansını plaseboya göre artırdığı saptanmıştır. Ancak levosimendan, dobutamin ile karşılaştırıldığında; ventriküler taşikardi ve hipotansiyon açısından anlamlı fark saptanmazken atriyal fibrilasyon riskinin levosimendan alan grupta arttığı gösterilmiştir (29).

Subaraknoid Kanama ve Vazospazm

Serebral vazospazm, SAK'den üç gün sonra başlar, 7. ve 8. günler arasında görülme oranı en yüksek düzeye çıkar. SAK'li hastaların %50-70'inde radyografik vazospazm saptanırken bu hastaların %20-30'unda klinik vazospazm gelişir (30). Klinik vazospazm ise son yıllarda daha çok tercih

edilen terim olan "gecikmiş serebral iskemi" ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Gecikmiş serebral iskeminin patofizyolojisinde; geç başlangıçlı radyografik vazospazm, oteoregüasyon bozukluğu, mikrotromboz, kapiller geçiş zamanı heterojenitesi ve kortikal iskeminin yayılmasının yer aldığı düşünülmektedir (31). Ayrıca sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki azalma da, gecikmiş serebral iskemi gelişimine katkıda bulunur (15). Akut SAK'de serebral kan akımını artırmak için yeterli bir serebral perfüzyon basıncının sürdürülmesi hedef iken NSK, serebral perfüzyon basıncını ve serebral kan akımını azaltabilir (5). Ayrıca sol ventrikül disfonksiyonu; SAK'nin serebral vazospazm tedavi üçlemesi olarak bilinen "hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüsyon" tedavisine (triple-H tedavisi) toleransını kısıtlayabilir (7). Akut SAK'de azalmış kalp debisinin düzeltilmesi sonucu serebral perfüzyon basıncı korunabilir ve vazospazmın neden olduğu serebral kan akımı defisitleri tersine çevrilebilir. Böylece ilerleyici serebral hasar önlenir (15). Ancak istenen serebral perfüzyon basıncını elde etmek için sempatomimetik bileşiklerin kullanılması hem miyokard işlevini hem de serebral kan akımını bozabilir (5). Gerek endojen gerek ekzojen katekolaminlere bağlı sempatik tonustaki artış, damar düz kas hücre içi Ca^{+2} seviyelerinde yükselmeye; buna bağlı olarak vazokonstriksiyona; sonuç olarak serebral kan akımında azalmaya yol açabilir. Büyük damarlardaki bu etkileri dışında katekolaminlerin farklı mekanizmalar ile mikrodolaşımını bozduklarını bildiren yayınlar mevcuttur (32,33). Daha önce de bahsedildiği gibi katekolaminlerin NSK gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Yani katekolaminler vazospazmı tetiklemenin yanında kalp debisini azaltarak da serebral kan akımını olumsuz yönde etkileyebilirler.

Subaraknoid Kanamada Gelişen Vazospazm'da Levosimendan Kullanımı

Levosimendanın SAK'de doğrudan nöroprotektif etkileri olabileceğine dair yeni veriler mevcuttur (4). Ancak bu veriler deneysel çalışmalara ve olgu sunumlarına dayanmaktadır (2,15,34-36).

Gecikmiş serebral iskeminin başlıca nedenlerinden biri, SAK sonrasında beyin omurilik sıvısında artan ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) olarak görünmektedir. Bu ET-1, serebrovasküler yapıda iki spesifik

reseptör üzerinden etki yapar. Bu reseptörlerden ET-(B₁) reseptörü endotelde bulunur, vazodilatasyona aracılık eder (34). Konczalla ve ark. (34) yaptıkları deneysel çalışmada, işlevsel olarak bozulmuş olan ET-(B₁) reseptörü üzerine levosimendanın olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada levosimendanın prostaglandin F₂-alfa (PGF₂-α) ile oluşturulan vazokonstriksiyonu engelleyerek gecikmiş serebral iskemiye karşı pozitif etki gösterdiği de saptanmıştır. Levosimendanın vazospazm azalmasına katkıda bulunduğu diğer bir yolun KATP kanalları olduğu düşünülmektedir (5). Cengiz ve ark.'nın (35) yaptıkları deneysel çalışmada, levosimendanın KATP kanallarının aktivasyonunun yanında nitrik oksit yolunu da etkilemesi sonucu beyinde vazodilatasyona neden olduğu saptanmıştır. Böylece SAK'de vazospazmın azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Yapılan deneysel çalışmalarda kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası levosimendan verilmesi sonucu nöroprotektif etki sağlanabileceği belirtilmektedir. Kosmidou ve ark. (36) yaptıkları deneysel çalışmada; kardiyak arrest geçirmiş 10 domuz yavrusuna sadece adrenalin, 10 domuz yavrusuna adrenalin ve levosimendan uygulanmıştır. İki grup arasında, 24 saatlik sağkalım oranı açısından anlamlı fark saptanmazken nörolojik muayenenin levosimendan uygulanan hayvanlarda anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu durumun levosimendanın immünomodülatör ve antioksidan özellikleriyle birlikte serebral perfüzyon basıncını ve erken serebral metabolizma restorasyonunu iyileştiren pozitif inotropik ve vazodilatatör etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür (36). Kelm ve ark. (37) yaptıkları deneysel çalışmada da levosimendanın serebral kan akımını artırdığı ve resüsitasyon sonrası nörolojik sonuçları iyileştirdiği saptanmıştır.

Levosimendanın, antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri ile SAK'de faydalı olabileceği düşünülmektedir (5). İyatrojenik abdominal sepsise sokulan farelerde levosimendan tedavisinin tümör nekroz faktör alfa, interlökin-1 beta (IL-1β), IL-6 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP₁) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin kan seviyelerini düşürdüğü, akciğerde meydana gelen enflamatuvar yanıtı baskıladığı ve apopitozu yavaşlattığı Wang ve ark. (38) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Yine başka bir hayvan modelinde iyatrojenik kafa travması sonrası levosimendanın doz bağımlı olarak doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (39). Plaschke ve ark. (40) yaptıkları hayvan çalışmasında ise levosimendanın enflamatuvar mediyatörler

ve apopitoz üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmakla beraber kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi saptanamamıştır. Levosimendanın nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için yapılan bir başka çalışmada, reperfüzyon hasarını anlamlı olarak azalttığı saptanmakla beraber mortalite ve nörolojik sonlanım noktalarına etkisi gösterilememiştir (41).

Levosimendanın diğer bir avantajı ise hem hızlı hem de sürekli etki sağlayan elverişli bir farmakokinetik profile sahip olmasıdır. Levosimendanın yarı ömrü kısa olduğu için (yaklaşık bir saat) ilaç etkisi hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Farmakolojik olarak aktif bir metaboliti ve uzun süreli eliminasyon yarılanma ömrü nedeniyle hemodinamik etkisi uzun sürelidir (5).

Levosimendan infüzyonunun yan etkilerinden bir tanesinin hipotansiyon olduğunu belirtmiştik. Hipotansiyonun serebral perfüzyon basıncı üzerine olumsuz etkisi mevcuttur. Yaptığımız literatür taramasında levosimendanın serebral perfüzyon basıncı üzerine olumsuz etkisi ile ilgili veri bulamadık. Levosimendan ile ilgili çalışmaların artması ile levosimendan kullanılması sonucu gelişebilecek hipotansiyonun serebral perfüzyon basıncına olan etkisi ile ilgili daha net bilgilere sahip olacağımızı düşünüyoruz.

Subaraknoid Kanamada Levosimendan Kullanılan Olgular

Literatürde NSK gelişmiş SAK'li hastalarda levosimendan kullanımı ile ilgili yayınlar sınırlı sayıda ve olgu sunumları şeklindedir. SAK'de levosimendanın faydalı etkilerinin olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda bu olgulara daha detaylı bakmamızın yerinde olacağını düşünüyoruz.

Papanikolaou ve ark. (15) yazmış oldukları makalede şiddetli anevrizmatik SAK'li ve düşük Glasgow koma skoru (GKS 4/15 ve 5/15) olan iki hasta sunulmuştur. Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra, her iki hastada konvansiyonel tedaviye dirençli hipotansiyon olduğu ve konvansiyonel tedavi ile laktatemi ve oligürinin kötüleştiği belirtilmiştir. Akciğer grafisinde şiddetli pulmoner konjesyon gözlenmiştir. Her iki hastada da transtorasik EKO'da bazal ve orta ventriküler akinetik duvarlar, hiperkontraktıl apeks ve sol ventrikül EF'de düşüklük (≤%20) saptanmış, hastalara kalp kontraktilesini iyileştirmek amacıyla levosimendan (0,2 µg/kg/dk) uygulanmıştır. Kalp debisi kademeli olarak tamamen düzelmiştir. Seri kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında yaygın serebral ödemde kademeli

gerileme saptanmış ve gecikmiş serebral iskemi bulgusu saptanmamıştır.

Busani ve ark. (2) sundukları anevrizmatik SAK olgusunda ortalama arter basıncını yükseltmek ve serebral perfüzyon basıncını optimize etmek amaçlı intravenöz sıvı tedavisi, dopamin, noradrenalin ve dobutamin infüzyonu uygulanmıştır. Transtorasik EKO'da sol ventrikül EF %20 olarak saptanan hastaya kardiyopulmoner iyileşme sağlanamaması üzerine levosimendan infüzyonu uygulanmıştır. Uygulama sonrası EKO'da sol ventrikül EF %35-40'a çıkmış, hastanın nörolojik durumu ve beyin BT görüntüleri günden güne düzelmiş ve geç serebral iskemi bulgusu saptanmamıştır. Hastaneye geliş GKS 3 olan hasta, GKS 15 ile taburcu edilmiştir. Taccone ve ark. (27) yayınlamış olduğu makalede şiddetli SAK sonrası gelişen Takotsubo sendromu olgusu sunulmuştur. Kardiyak arrest sonrası kardiyopulmoner resüsitasyon yapılan ve yoğun bakım ünitesine yatırılan olgunun transtorasik EKO'sunda tipik bir Takotsubo bulguları ile birlikte sol ventrikül EF %20 olarak saptanmıştır. Dobutamin ve milrinon tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle intravenöz levosimendan (0,2 µg/kg/dk, bolus uygulanmadan) tedavisi başlanmıştır. Levosimendan sonrası hemodinamik yanıtta düzelme sağlanmış ve sol ventrikül EF %50'ye yükselmiştir. Ancak hastanın nörolojik durumu kötüleşmiş ve üçüncü günde beyin ölümü tespit edilmiştir.

Kardiyak kontraktiletiyi güçlendirmek amaçlı levosimendan uygulaması sonrası bu olgularda hemodinamide düzelme sağlanmış, sol ventrikül EF'lerinde yükselme görülmüş (2,15,27) ve olguların bir kısmında gecikmiş serebral iskemi gelişmemiştir (2,15). Taccone ve ark. (27) sunmuş oldukları olguda ise levosimendan nörolojik kötüleşmenin önüne geçememiştir. Bu olguda SAK'nin beyin ölümü ile sonuçlanmasına katkıda bulunan faktörlerden biri hastanın öncesinde kardiyak arrest geçirmesi olabilir. Hipotansiyonu ve/veya kardiyojenik şok durumu olan bu dört olguda yazarlar levosimendani bolus uygulamamıştır (2,15,27). Aslında levosimendanın vazodilatör özelliklerinden ötürü hipotansiyon ve kardiyojenik şok durumunda kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte çalışmalar, levosimendan verilmesinin ortalama arter basıncı artırdığını ve levosimendan kullanımı ile meydana gelen hipotansiyonun dozla ilişkili olduğunu göstermiştir (5). Başlangıçtaki bolus veya yükleme dozunun yapılmaması, hastada mevcut hipotansiyonu şiddetlendirmemesi açısından faydalı olabilir. Ayrıca,

hastanın hemodinamik durumuna bağlı olarak esnek bir levosimendan dozu, hipotansiyonu iyileştirebilir.

Özellikle "SAK'nin kardiyak etkileri" kısmında detaylı olarak bahsettiğimiz kardiyak komplikasyonlar anevrizmatik SAK'de daha sık görülmekle birlikte travmatik SAK'de de görülebilir. Miyokard işlev bozukluğunun, şiddetli travmatik beyin hasarında daha yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir. Miyokardiyal işlev bozukluğu geçici ve geri dönüşümlü olmasına rağmen, bazı bildirimlerde iyileşmenin travmadan 12 hafta sonraya kadar sürebileceği ifade edilmiştir (42). Bu nedenlerle travmatik SAK'de hemodinamik bozulma gelişmesi durumunda NSK akılda tutulması gereken bir durumdur. Travmatik SAK'de, anevrizmatik SAK'ye göre vazospazm riski daha düşük olmasına rağmen, hastaların %5-59'unda vazospazm bildirilmiştir (43). Travma sonrası NSK gelişmesi durumunda vazospazm tedavisi zorlu ve iç karartıcı bir tablo olarak karşımıza çıkabilir. Bu durumda hemodinamiyi arttırma stratejisi olan "triple-H" tedavisi pulmoner ödem riskini arttırabilir, beyin ödemi ve SAK'yi kötüleştirir (44). Ayrıca travmatik SAK'de vazospazmı önlemek için verilen nimodipin gibi kalsiyum kanal blokelerine yanıt zayıftır (45). Tüm bu sınırlılıklar travmatik SAK'de optimal hemodinamik yönetimin yeniden ele alınması gerektiğini göstermektedir. Aşağıda detaylı bahsedeceğimiz olgu sunumlarında travmatik SAK ve NSK birlikteliğinde levosimendan uygulamalarından söz edilmiştir.

Papanikolaou ve ark. (44) yayınladıkları makalede düşük kalp debili 2 travmatik SAK olgusu sunulmuş, bu olgulardan bir tanesine levosimendan uygulanmıştır. Travmatik SAK'nin şiddetli klinik ve nörogörüntüleme özelliklerinin olduğu bu olgunun ciddi bir kardiyojenik şok tablosunda olduğu belirtilmiştir. EKO'da NSK (düşük sol ventrikül EF, düşük kardiyak indeks) ve transkraniyal Dopplerde anterior dolaşımda vazospazm gösterilmiştir. Yeterli serebral perfüzyon basıncı düzeyini korumak için geleneksel tedavi, kardiyak kontraktiletiyi sağlamak için levosimendan kullanılmıştır. Levosimendan bolus doz uygulanmamış, üç gün 0,2 µg/kg/dk dozunda uygulanmıştır. Takip eden süreçte oksijenlenme, serum laktat düzeyleri, sol ventrikül EF ve kalp debisi düzelmiştir. Başlangıçtaki dramatik kardiyoserebral duruma rağmen kontrol kraniyal BT'lerinde kontüzyonda gerileme görülmüş ve posttravmatik serebral iskemi görülmemiştir. Hasta kademeli bir klinik iyileşme göstermiş, GKS 15 ile taburcu edilmiştir.

Cheah ve ark. (42) yayınladıkları makalede Takotsubo kardiyomiyopatisi olan 73 yaşında travmatik beyin hasarı

olgusu sunulmuştur; GKS 14 olan hastanın kraniyal BT'sinde akut subdural hematoma, SAK ve sol frontal hemorajik kontüzyon saptanmıştır. Hastanın takiplerinde nörolojik muayenede ve kraniyal BT'de iyileşme saptanmıştır. Transtorasik EKO'da sol ventrikülün apikal ve midventriküler bölümlerinde hipokinezi, sol ventrikül işlev bozukluğu (EF %35) gösterilmiştir. Serebral perfüzyon basıncını 65 mmHg'nin üzerinde tutmak ve hemodinamik istikrarı sağlamak için noradrenalin, dobutamin, fenilefrin ve hidrokortizon uygulanmıştır. Ancak yanıt alınmadığı için levosimendan uygulanmış (başlangıç dozu 0,03 µg/kg/dk, kademeli olarak 0,12 µg/kg/dk'ya yükseltilmiştir) ve 28 saat süreyle devam edilmiştir. Tedavi sonrası vazopresör ve inotrop tedaviler kesilebilmiştir. Transtorasik EKO'da sol ventrikül fonksiyonlarında düzleme gözlenmiştir. Hasta GKS 15 ile taburcu edilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, SAK'li ve NSK'li hastalarda levosimendan kullanımı ile sol ventrikül EF'de artış ve kardiyak

komplikasyonların neden olduğu morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir. Sadece anevrizmatik SAK olgularında değil travmatik SAK olgularında da bu yolla hemodinamik iyileşme sağlanabilir. Ayrıca gecikmiş serebral iskemi patogenezinde sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki azalmanın yer aldığını düşünürsek bu hastalarda levosimendan uygulaması ile nörolojik komplikasyon gelişme riski azalabilir. Bununla birlikte, levosimendanın vazospazmı önleyici etkisi ile ilgili kanıtlar son derece sınırlıdır. SAK ile ilgili hemodinamik istikrarsızlıkta levosimendanın etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: U.K., A.N.G., Dizayn: A.N.G., U.K., Analiz veya Yorumlama: T.M., B.Y., Literatür Arama: B.Y., Yazan: T.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 2015;19:309.
- Busani S, Rinaldi L, Severino C, Cobelli M, Pasetto A, Girardis M. Levosimendan in cardiac failure after subarachnoid hemorrhage. *J Trauma* 2010;68:108-10.
- Kim YW, Neal D, Hoh BL. Risk factors, incidence, and effect of cardiac failure and myocardial infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurosurgery* 2013;73:450-7.
- Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2016;38:27-34.
- Varvarousi G, Xanthos T, Sarafidou P, Katsioulas E, Georgiadou M, Eforakopoulou M, et al. Role of levosimendan in the management of subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2016;34:298-306.
- Ahmadian A, Mizzi A, Banasiak M, Downes K, Camporesi EM, Thompson Sullebarger J, et al. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Heart Lung Vessel* 2013;5:168-78.
- Al-Adhami A, Macfie A, Mathieson C, Quasim I, Smith R, Craig S, et al. Ventricular assist devices as rescue therapy in cardiogenic shock after subarachnoid hemorrhage. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1440-3.
- Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2015;83:880-5.
- Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:774-9.
- Papanikolaou J, Makris D, Zakyntinos E. The role of nuclear cardiac imaging in redefining neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage: a deeper look into the heart. *Crit Care* 2014;18:490.
- Abd TT, Hayek S, Cheng JW, Samuels OB, Wittstein IS, Lerakis S. Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 2014;176:1362-4.
- Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagano G, Lodispoto M, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther* 2013;31:133-7.
- Abed H, Barlow M, Wellings T, Spratt N, Collins N. Cardiogenic shock complicating subarachnoid haemorrhage diagnosed as Tako Tsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Heart Lung Circ* 2010;19:476-9.
- Ancona F, Bertoldi LF, Ruggieri F, Cerri M, Magnoni M, Beretta L, et al. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *Eur Heart J* 2016;37:2830-32.
- Papanikolaou J, Tsolaki V, Makris D, Zakyntinos E. Early levosimendan administration may improve outcome in patients with subarachnoid hemorrhage complicated by acute heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:1435-7.
- Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, Yarlagadda S, Ha C, Achrol A, et al. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 2006;37:1680-5.
- Kilbourn KJ, Levy S, Staff I, Kureshi I, McCullough L. Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:909-14.
18. Kurtz P, Helbok R, Ko SB, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, et al. Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014;20:247-54.
 19. Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, Tanaka N, Ishihara H, Suehiro E, et al. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke* 2013;44:2155-61.
 20. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016;20:277.
 21. Muench E, Horn P, Bauhof C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:1844-51.
 22. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery* 2003;53:1044-51.
 23. Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW. Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1992;30:12-6.
 24. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31:383-91.
 25. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005;103:974-81.
 26. 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;79:494-9.
 27. Taccone FS, Brasseur A, Vincent JL, De Backer D. Levosimendan for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2013;39:1497-8.
 28. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
 29. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel* 2013;5:227-45.
 30. Al-Mufti F, Morris N, Lahiri S, Roth W, Witsch J, Machado I, et al. Use of Intra-aortic-Balloon Pump Counterpulsation in Patients with Symptomatic Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage and Neurogenic Stress Cardiomyopathy. *J Vasc Interv Neurol* 2016;9:28-34.
 31. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2016;S0140-6736.
 32. Liu Y, Yang X, Gong H, Jiang B, Wang H, Xu G, et al. Assessing the effects of norepinephrine on single cerebral microvessels using optical-resolution photoacoustic microscope. *J Biomed Opt* 2013;18:76007.
 33. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-6.
 34. Konczalla J, Wanderer S, Mrosek J, Gueresir E, Schuss P, Platz J, et al. Levosimendan, a new therapeutic approach to prevent delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2075-83.
 35. Cengiz SL, Erdi MF, Tosun M, Atalik E, Avunduk MC, Sönmez FC, et al. Beneficial effects of levosimendan on cerebral vasospasm induced by subarachnoid haemorrhage: an experimental study. *Brain Inj* 2010;24:877-85.
 36. Kosmidou ML, Xanthos T, Chalkias A, Lelovas P, Varvarousi G, Lekka N, et al. Levosimendan Improves Neurological Outcome in a Swine Model of Asphyxial Cardiac Arrest. *Heart Lung Circ* 2015;24:925-31.
 37. Kelm RF, Wagenführer J, Bauer H, Schmidtmann I, Engelhard K, Noppens RR. Effects of levosimendan on hemodynamics, local cerebral blood flow, neuronal injury, and neuroinflammation after asphyctic cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2014;42:410-9.
 38. Wang Q, Yokoo H, Takashina M, Sakata K, Ohashi W, Abedelzaher LA, et al. Anti-Inflammatory Profile of Levosimendan in Cecal Ligation-Induced Septic Mice and in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages. *Crit Care Med* 2015;43:508-20.
 39. Roehl AB, Hein M, Loetscher PD, Rossaint J, Weis J, Rossaint R, et al. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol* 2010;10:97.
 40. Plaschke K, Bent F, Wagner S, Zorn M, Kopitz J. In contrast to its anti-inflammatory and anti-apoptotic peripheral effect, levosimendan failed to induce a long-term neuroprotective effect in a rat model of mild septic encephalopathy: a pilot study. *Neurosci Lett* 2014;560:117-21.
 41. Hein M, Zoremba N, Bleilevens C, Bruells C, Rossaint R, Roehl AB. Levosimendan limits reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. *BMC Neurol* 2013;13:106.
 42. Cheah CF, Kofler M, Schiefecker AJ, Beer R, Klug G, Pfausler B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 2017;26:284-91.
 43. Aminmansour B, Ghorbani A, Sharifi D, Shemshaki H, Ahmadi A. Cerebral vasospasm following traumatic subarachnoid hemorrhage. *J Res Med Sci* 2009;14:343-8.
 44. Papanikolaou J, Spathoulas K, Makris D, Koukoubani T, Zakyntinos E. Hemodynamic challenges in traumatic subarachnoid hemorrhage complicated by cerebral vasospasm. *Am J Emerg Med* 2016;34:904-6.
 45. Zurynski YA, Dorsch NW. A review of cerebral vasospasm. Part IV. Post-traumatic vasospasm. *J Clin Neurosci* 1998;5:146-54.