

Physiopathologie des lésions cérébrales précoces et retardées dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne : avancées récentes*

Pathophysiology of acute and delayed brain injury after subarachnoid hemorrhage: an update

P. Hantson

Reçu le 22 septembre 2011 ; accepté le 10 novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) par rupture anévrysmale est toujours compliquée actuellement d'une mortalité et d'une morbidité importante, qui peuvent être attribuées en grande partie à la survenue de lésions ischémiques précoces ou retardées. Le vasospasme des artères cérébrales est un des facteurs associés aux lésions ischémiques, mais il apparaît avec un certain retard. Les travaux expérimentaux récents s'intéressent aux lésions cérébrales précoces survenant après l'HSA. Plusieurs mécanismes étiologiques sont proposés : facteurs mécaniques, atteinte de la microcirculation et vasospasme non détectable angiographiquement, perturbation de l'homéostasie ionique, induction de l'apoptose, stress oxydatif... La quantité de sang présente dans les espaces sous-arachnoïdiens déclenche par ailleurs une riposte inflammatoire qui fait intervenir des éléments cellulaires, mais également des facteurs moléculaires (cytokines, endothéline, oxyde nitrique [NO]...). Elle est probablement largement responsable des lésions ischémiques retardées dans un contexte de vasospasme. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués à la phase aiguë devrait permettre de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Hémorragie sous-arachnoïdienne · Lésions cérébrales précoces et retardées · Physiopathologie

Abstract Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is still further complicated by a high mortality and morbidity

P. Hantson (✉)

Département des soins intensifs, cliniques Saint-Luc,
université catholique de Louvain, avenue Hippocrate,
10, B-1200 Bruxelles, Belgique
e-mail : philippe.hantson@uclouvain.be

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Pathologies cérébrales vasculaires graves : actualités.*

rate related to early or delayed ischemic brain injury. Cerebral vasospasm is one of the factors associated with ischemic injury, but it usually appears with some delay. Recent experimental data are focusing on early brain injury after SAH. Several etiological factors have been suggested: changes in intracranial pressure and cerebral blood flow, microvascular vasospasm and platelet aggregation, cortical spreading depolarization, induction of apoptosis, oxidative stress, etc. The amount of blood present in the subarachnoid space causes an intense inflammatory response that involves both cellular and molecular factors (cytokines, endothelin, nitric oxide) and triggers vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit. A better understanding of the pathophysiology of the early brain injury after SAH can lead to a more targeted therapy. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Subarachnoid hemorrhage · Early and delayed brain injury · Pathophysiology

Introduction

En accord avec les études de population réalisées durant ces dernières décennies, le pronostic après une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) d'origine anévrysmale n'a pas été significativement amélioré et reste principalement déterminé par la sévérité de l'hémorragie initiale ou de la récurrence hémorragique précoce ainsi que par l'apparition de lésions d'infarctissement cérébral. Il existe un intérêt plus récent pour l'étude des lésions cérébrales précoces qui sont observables dans les premières heures et en tout cas avant la période classique du vasospasme cérébral qui est le principal responsable de lésions ischémiques retardées [1–4]. L'objectif de cette revue sera de discuter les hypothèses récentes en rapport avec les lésions neurologiques ischémiques précoces ou retardées. Parmi ces hypothèses, plusieurs mécanismes peuvent être impliqués soit simultanément, soit en cascade, soit en interrelation. Ils seront discutés individuellement

pour la clarté de l'exposé. Enfin, il existe certainement une continuité dans la genèse des lésions ischémiques d'abord précoces puis retardées (Fig. 1).

Lésions cérébrales précoces : définition et épidémiologie

La fréquence des lésions ischémiques après HSA ne peut être niée puisque des lésions hypo-intenses, compatibles avec un infarctissement cérébral, sont visibles à l'examen tomodensitométrique cérébral chez pratiquement 40 à 60 % des patients survivant après trois mois [5]. Ces lésions, de petite taille mais multiples, sont hautement corrélées avec le pronostic fonctionnel des patients. Traditionnellement, la genèse de ces lésions ischémiques a été largement attribuée à la survenue d'un vasospasme cérébral dit « retardé » puisque apparaissant habituellement entre le 3^e et le 14^e jour. L'incidence du vasospasme angiographique peut s'élever jusqu'à 70 %, alors que des répercussions cliniques affecteraient environ 50 % des patients présentant un vasospasme [6]. À ces lésions ischémiques d'étiologie retardée ou de diagnostic retardé, viennent s'ajouter des lésions cérébrales précoces, habituellement définies comme des lésions découvertes lors des investigations radiologiques réalisées dans un délai de 72 heures suivant le saignement initial, avant la période du vasospasme angiographique [1–4]. L'intérêt pour ces lésions cérébrales précoces, de nature ischémique, a notamment été soulevé

par la constatation que 21 % des patients qui survivaient à une HSA, et qui n'avaient jamais présenté de vasospasme angiographique, avaient cependant développé des lésions ischémiques [6]. Il est évidemment important d'écarter a priori les lésions ischémiques qui seraient la conséquence des actes thérapeutiques (chirurgie ou embolisation) pour analyser essentiellement les lésions qui seraient plus directement la conséquence d'une série d'événements mécaniques ou inflammatoires à la suite de l'hémorragie initiale [5]. La tomodensitométrie cérébrale n'est certainement pas la technique de premier choix. Schmidt et al. ont rapporté récemment que la fréquence des lésions ischémiques précoces détectées en tomodensitométrie dès la survenue de l'HSA était de 3 % [7]. Leur mécanisme n'est pas élucidé et a été le plus souvent attribué à une réduction globale de la pression de perfusion cérébrale et du débit dans un contexte d'hypertension intracrânienne. L'évidence d'un œdème cérébral diffus fait cependant le plus souvent défaut. Le recours à l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM), et plus particulièrement aux techniques de diffusion, a permis de mieux cerner la problématique des lésions ischémiques précoces [8]. Dans une série récente portant sur 85 patients avec HSA, l'incidence des lésions ischémiques précoces détectées par l'IRM de diffusion était de 8 % [8]. Elles se rapportaient soit au territoire porteur de l'anévrisme, soit à d'autres territoires. Ces lésions étaient corrélées avec un risque accru de développer un vasospasme angiographique retardé et des déficits neurologiques ischémiques retardés.

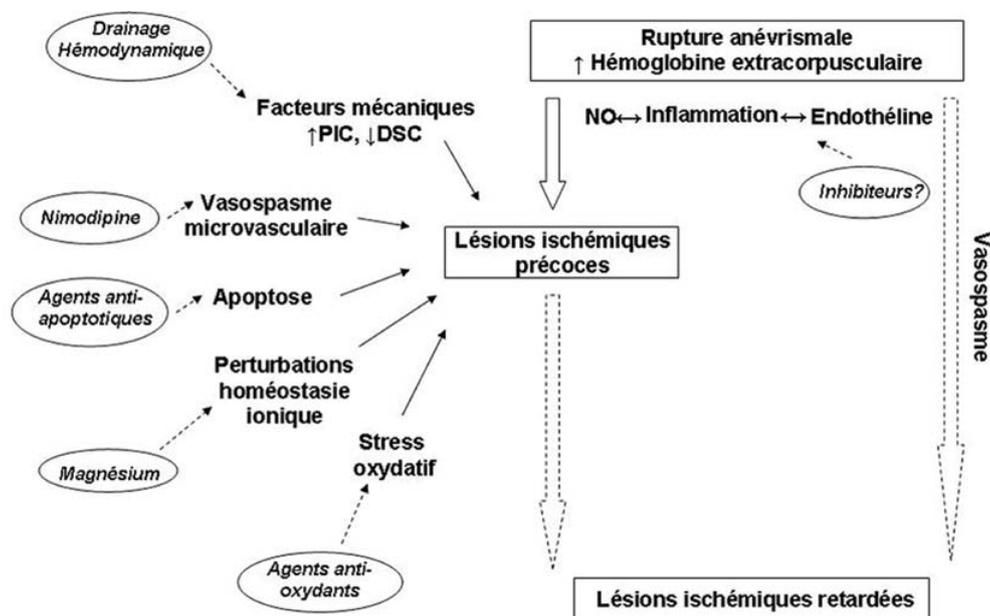


Fig. 1 Principaux mécanismes hypothétiques des lésions ischémiques précoces et retardées après hémorragie sous-arachnoïdienne et potentielles cibles thérapeutiques. PIC : pression intracrânienne ; DSC : débit sanguin cérébral ; NO : oxyde nitrique.

Mécanismes hypothétiques des lésions ischémiques précoces

Facteurs mécaniques et vasospasme précoce

Le premier traumatisme qui fait suite à la rupture anévrismale est de nature mécanique. L'augmentation brutale de la pression intracrânienne (PIC) peut dépasser les 150 mmHg, provoquant l'arrêt de l'hémorragie initiale, mais aussi la compression des artères et des tissus adjacents [9]. Le sang s'insinue sous pression dans les espaces sous-arachnoïdiens, ce qui explique l'extension des compressions vasculaires au-delà du vaisseau porteur de l'anévrisme. La quantité de sang initialement présente conditionne la survenue des lésions cérébrales précoces et du vasospasme retardé [10,11].

L'augmentation de la PIC obéit à deux mécanismes différents [9]. Dans la majorité des cas, la PIC, après une élévation brutale, retombe à des valeurs discrètement supérieures aux valeurs basales. Cette situation correspond à un volume hémorragique habituellement limité mais associé à de l'œdème cérébral. Dans un autre cas de figure, la PIC reste élevée suite à l'effet de masse lié à la présence d'un hématome intraparenchymateux, ou en raison d'une hydrocéphalie aiguë. La sévérité de l'hypertension intracrânienne est corrélée avec des modifications du débit sanguin cérébral (DSC), avec l'intensité de la réaction inflammatoire, avec la chute du DSC, et avec le développement de lésions cérébrales précoces ou retardées [12]. La chute de la pression de perfusion cérébrale, si elle est réelle, ne suffit pas à expliquer le développement des lésions ischémiques précoces. La chute du débit sanguin est la conséquence directe de l'augmentation de la PIC, mais également d'autres facteurs qui seront discutés plus bas. Si chez l'animal, la réduction du DSC s'accompagne d'une vasoconstriction des gros vaisseaux cérébraux, chez l'homme, il existe peu d'évidence d'un vasospasme angiographique précoce [13,14]. Certains auteurs ont confirmé une vasoconstriction des plus petits vaisseaux cérébraux dans les 72 heures suivant l'HSA [15]. De plus, les données autopsiques objectivent des lésions vasculaires précoces, notamment un détachement de l'endothélium de la membrane basale et une déchirure de la membrane basale responsable d'une augmentation de la perméabilité vasculaire [16]. Enfin, l'autorégulation du DSC en réponse à des modifications de la pression artérielle systémique ou de la pression partielle en dioxyde de carbone est le plus souvent perturbée dans les 72 premières heures, en relation avec la sévérité de l'HSA.

Outre ces facteurs hémodynamiques, il est permis de songer également à une atteinte de la microcirculation, notamment en cas de perturbation de la fonction plaquettaire [17].

Apoptose et perturbations de la barrière hématoencéphalique

L'augmentation de la PIC et la réduction du DSC ont d'importantes conséquences énergétiques sur les neurones et les cellules gliales qui seront responsables d'une majoration de l'œdème cytotoxique [3]. L'ischémie entraîne aussi une induction de l'apoptose dans les cellules constitutives de la barrière hématoencéphalique [18]. La mort des cellules endothéliales et des astrocytes périvasculaires aboutit à la péjoration de l'œdème vasogénique. De nombreuses cascades de seconds messagers intracellulaires ont été impliquées dans l'initiation du signal apoptotique qui perturbe la barrière hématoencéphalique [1,19,20]. Dans un modèle d'HSA expérimental, l'inhibition de la caspase permet de corriger les anomalies de perméabilité de la barrière hématoencéphalique [19]. Par ailleurs, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), connu pour accroître la perméabilité vasculaire, est élevé après HSA et contribue également à la mort cellulaire des composants de l'unité neurovasculaire de la barrière hématoencéphalique [20]. Enfin, des métalloprotéinases matricielles (MMP), qui dégradent le collagène de type IV intégré dans la membrane basale de la barrière hématoencéphalique, sont également augmentées tant dans l'HSA expérimentale qu'en clinique humaine [20]. Il existe quelques données expérimentales montrant que la réduction de l'activité de la MMP-9 par exemple permettrait de réduire l'œdème cérébral. D'un point de vue thérapeutique, l'utilisation d'inhibiteurs de VEGF ou de MMP se heurte à la nécessité d'une administration extrêmement précoce, leur administration retardée pouvant plutôt s'avérer néfaste.

Perturbations de l'homéostasie ionique

Il existe de façon précoce après l'HSA une altération de l'homéostasie affectant les ions sodium, potassium, calcium et magnésium. Des travaux récents s'intéressent aux ondes de dépolarisation cérébrale envahissante. Ce terme décrit une onde de dépolarisation neuronale étendue associée à un influx net de cations et d'eau, qui résulte d'une perte de l'homéostasie ionique dans le cortex cérébral [21]. L'élévation du calcium intracellulaire est le principal élément responsable de la mort cellulaire après une ischémie [22]. Cette dépolarisation corticale envahissante est un événement précoce et prolongé après l'HSA. Elle conditionne la réponse neurovasculaire, ischémique ou hyperhémique [21]. Les facteurs déclenchants de cette dépolarisation corticale envahissante seraient la présence d'oxyhémoglobine dans les espaces sous-arachnoïdiens, l'augmentation du potassium extracellulaire, du glutamate, de l'endothéline-1 (ET-1), la chute de la disponibilité de l'oxyde nitrique (NO) [23,24].

Enfin, la chute de la concentration en magnésium dans le sérum et le liquide céphalorachidien pourrait contribuer à

l'influx de calcium. Le magnésium a des effets neuroprotecteurs : dilatation des vaisseaux cérébraux, inhibition de l'agrégation plaquettaire, inhibition de la libération d'acides aminés neuroexcitateurs, inhibition de la synthèse d'ET-1. Le bénéfice clinique de l'administration de magnésium n'a cependant pas pu être démontré dans les récentes études [25].

Hémoglobine extravasculaire et stress oxydatif

L'hémoglobine, lorsqu'elle est libérée des globules rouges après une pathologie hémorragique ou hémolytique, est indéniablement une molécule hautement toxique. L'hémoglobine extracorporelle constitue un puissant stimulus inflammatoire. C'est ainsi que l'hémoglobine libre régule vers le haut l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et leucocytaires et attire les leucocytes vers le lieu de l'hémorragie [26]. L'hémoglobine libre diminue également la vasodilatation qui est sous l'influence du NO et stimule l'oxydation de l'acide arachidonique et par conséquent la production de prostaglandines [27,28]. De plus, la composante ferrique du noyau hémique augmente la production de radicaux libres et la peroxydation lipidique responsable de lésions des membranes lipidiques. En parallèle, il semble aussi que la majorité des systèmes enzymatiques de protection vis-à-vis des attaques radicalaires (superoxyde dismutase, catalase...) sont déprimés à la suite de l'HSA [29]. À nouveau, même si des agents protecteurs existent contre les espèces réactives de l'oxygène, avec des données expérimentales favorables, la question de la fenêtre thérapeutique optimale se pose.

Mécanismes d'extension des lésions ischémiques dans le contexte du vasospasme

Réaction inflammatoire

La présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens entraîne une série complexe de réactions cellulaires et moléculaires engendrant une réponse inflammatoire locale et systémique [30,31]. Au stade aigu, ce seront essentiellement des molécules d'adhésion qui seront exprimées et qui conduiront à l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, ensuite à leur migration et à leur activation. On retiendra principalement le rôle des sélectines (sélectine-L, -P, -E), et des molécules ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule*) et VCAM-1 (*vascular cellular adhesion molecule*) [32]. Les concentrations de ces différentes molécules ont été décrites élevées après une HSA, dans le sérum et le liquide céphalorachidien, avec selon certaines études, une corrélation positive avec l'incidence de vasospasme [33,34]. Les leucocytes sont les médiateurs privilégiés de la riposte inflammatoire,

par la production de cytokines et de chémokines. Les différentes cytokines qui ont été incriminées sont le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , l'interleukine (IL)-1 β , l'IL-1 α , l'IL-6 et l'IL-8, dont la concentration s'élève dans le liquide céphalorachidien des patients [35]. Les modifications de la production locale d'IL-6 ont été plus particulièrement étudiées, et notamment ses relations complexes avec la production d'ET-1 [36]. Fassbender et al. ont montré que les cellules mononucléées activées présentes dans le liquide céphalorachidien de patients souffrant d'une HSA produisaient de l'ET-1 en parallèle de la production de cytokines inflammatoires [37]. Cette observation suggère une voie pathologique commune dans le développement du vasospasme. Les répercussions systémiques de la production exagérée de cytokines restent encore débattues. La rupture anévrysmale peut provoquer une activation sympathique majeure et une activation inflammatoire simultanée, sans qu'il y ait obligatoirement une association significative entre les deux phénomènes.

NO

Le NO joue un rôle important pharmacologique, immunologique, toxicologique et neurobiologique [38,39]. Le NO est produit à partir de la L-arginine par la NO synthase (NOS) endothéliale (eNOS), par la NOS neuronale (nNOS), respectivement dans l'intima et l'adventice des vaisseaux cérébraux, ainsi que par la NO synthase inductible (iNOS). Il est admis que le NO issu de eNOS est important pour la fonction vasculaire cérébrale, par son action régulatrice sur le tonus artériel et la pression sanguine, par ses effets sur la prolifération des cellules musculaires lisses, par son action inhibitrice sur l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, et sur l'adhésion des leucocytes à l'endothélium plaquettaire [40].

Plusieurs études montrent que la voie NO/NOS est altérée dans l'HSA, avec des répercussions tant sur les lésions ischémiques précoces que sur le vasospasme retardé [41–43]. De façon schématique, il est possible de considérer une altération triphasique des concentrations cérébrales de NO après une HSA : une première phase de 0 à 60 minutes après l'HSA, une deuxième phase d'une à six heures, et une troisième phase de 6 à 72 heures [38]. Les deux premières phases ont été étudiées dans les modèles expérimentaux animaux, alors que la troisième phase est documentée également chez l'homme.

À la phase précoce (de 0 à 60 minutes après l'HSA), la concentration de NO diminue dans l'ensemble des structures cérébrales [42]. Cette observation contraste avec l'habituelle augmentation de NO objectivée dans les modèles d'ischémie cérébrale provoquée par une occlusion vasculaire [44]. La chute de concentration de NO pourrait être liée à la toxicité de l'hémoglobine libre ; le NO serait capté par l'hémoglobine extracorporelle, qui, par ailleurs, détruirait les

neurones producteurs de nNOS et entraînerait une dysfonction de eNOS. Le déficit local en NO pourrait promouvoir une vasoconstriction ainsi que l'adhésion des plaquettes et des leucocytes à l'endothélium vasculaire [42]. Expérimentalement toujours, il a été montré qu'un prétraitement par des statines, de même qu'une administration à la phase précoce, permettrait de diminuer l'incidence de vasospasme, par le biais d'une augmentation de l'expression de eNOS [45]. Par ailleurs, l'administration d'un donneur de NO durant la phase précoce dilate les vaisseaux cérébraux et atténue la réduction du DSC, cet effet bénéfique disparaissant après la première heure [13].

Durant la deuxième phase (une à six heures après HSA), les concentrations cérébrales de NO reviennent aux valeurs basales, ainsi que l'expression protéique de eNOS ; l'activité de nNOS et de iNOS est augmentée [42]. Les vaisseaux cérébraux demeurent en vasoconstriction et le DSC reste réduit pendant cette période [46]. Les donneurs de NO ne semblent pas capables de modifier significativement le DSC. Donc, si la synthèse de NO est bien accrue, d'autres mécanismes vasoconstricteurs sont à l'œuvre et empêchent d'observer son action bénéfique.

À la troisième phase (6–72 heures après HSA), tant les données animales qu'humaines montrent que les concentrations cérébrales de NO dépassent les valeurs basales [43]. Chez l'homme, les concentrations cérébrales de NO augmentent pendant au minimum trois jours après l'HSA, pour diminuer après six à sept jours. La source principale de NO durant cette période provient d'une augmentation de l'expression de iNOS [47]. Cependant, cette augmentation de NO ne se traduit pas par une augmentation de la vasodilatation cérébrale. Au contraire, le NO semble à cette phase être impliqué dans de nombreux mécanismes lésionnels. Le NO, en tant que radical libre ou sous la forme de peroxy-nitrite, peut être impliqué dans des dommages oxydatifs qui sont responsables de lésions de l'endothélium capillaire et des cellules musculaires lisses [48]. La production accrue de NO stimulerait également la nécrose et l'apoptose. Enfin, le NO, par une modification des flux dans les canaux sodiques, potassiques et calciques, favoriserait également la dégénérescence axonale.

En conclusion, les données expérimentales et cliniques, certes plus limitées, montrent qu'il existe une altération triphasique des concentrations cérébrales de NO après une HSA. Tout essai thérapeutique devrait tenir compte de fenêtres parfois très courtes et peu réalistes tenant compte du parcours clinique du patient.

ET-1

L'ET-1 est un puissant vasoconstricteur qui est libéré par les cellules endothéliales en réponse à la composante hémorragique et à l'inflammation observée après une HSA [49].

Chez l'animal, des concentrations élevées d'ET-1 ont été retrouvées dans la couche endothéliale et dans l'adventice des artères cérébrales [50]. Outre les cellules endothéliales, il est probable que les cellules inflammatoires qui envahissent l'adventice soient également une source d'ET-1 [32].

L'ET-1 agit sur des récepteurs de type ET(A) et ET(B). Dans les vaisseaux cérébraux, en conditions physiologiques, l'effet vasoconstricteur est exclusivement médié par les récepteurs ET(A) sur les cellules musculaires lisses. Cet effet pourrait être atténué par une libération endothéliale de NO dépendante du récepteur ET(B), après stimulation de la NOS ; cette protection serait perdue en cas de vasospasme [49]. Il n'a pas été possible de démontrer une augmentation de la transcription, de l'expression et de la fonction des récepteurs ET(A) dans les cellules musculaires lisses après une HSA [49].

Il existe de nombreux arguments expérimentaux et cliniques qui permettent d'incriminer l'ET-1 comme un des agents d'initiation et de prolongation du vasospasme [51]. En effet, les concentrations d'ET-1 augmentent dans le sérum dès les premières minutes de l'HSA et l'effet vasoconstricteur de l'ET-1 est prolongé [47,52]. Il est intéressant de constater que les concentrations d'ET-1 sont élevées au moment même où la production cérébrale de NO est réduite, ce qui accentue encore vraisemblablement les possibilités vasoconstrictrices. Enfin, l'ET-1, libérée sous l'action de l'oxyhémoglobine, est capable de produire des altérations morphologiques de la paroi vasculaire semblables à celles observées dans l'hémorragie méningée [53]. Jusqu'à présent, les tentatives d'inhibition du récepteur à ET-1, notamment par le clazosentan, n'ont pas montré d'amélioration clinique significative. En effet, la réduction du vasospasme angiographique ne s'accompagne pas obligatoirement d'une réduction des déficits neurologiques retardés [54].

Conclusion

L'HSA d'origine anévrysmale continue de se compliquer d'une mortalité et d'une morbidité importante. Traditionnellement, les lésions ischémiques retardées ont été le plus souvent attribuées au vasospasme, mais les travaux les plus récents se sont focalisés sur les lésions cérébrales précoces, de nature ischémique, dont on découvre l'importance pour le pronostic fonctionnel final du patient. Les mécanismes physiopathologiques qui sont à leur origine restent encore largement débattus, et les approches thérapeutiques novatrices se heurtent à la problématique de mécanismes d'action en cascade et également à la difficulté de définir une fenêtre thérapeutique optimale.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Cahill J, Calvert JW, Zhang JH (2006) Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:1341–53
- Kusuka G, Ishikawa M, Nanda A, et al (2004) Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:916–25
- Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH (2006) Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 28:399–414
- Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH (2011) Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol* 43:27–40
- Juvela S, Siironen J (2011) Early cerebral infarction as a risk factor for poor outcome after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol* doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03523.x
- Alaraj A, Charbel FT, Amin-Hanjani S (2009) Perioperative measures for treatment and prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 31:651–9
- Schmidt JM, Rincon F, Fernandez A, et al (2007) Cerebral infarction associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 7:10–7
- Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, et al (2010) Early infarction detected by diffusion-weighted imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 152:1197–205
- Nornes H, Magnaes B (1972) Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J Neurosurg* 36:537–47
- Schwartz AY, Masago A, Sehba FA, et al (2000) Experimental models of subarachnoid hemorrhage in the rat: a refinement of the endovascular filament model. *J Neurosci Methods* 96:161–7
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1–9
- Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, et al (2000) Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 93:1014–8
- Sehba FA, Dingh WH, Cheresnev I, et al (1999) Effects of S-nitrosoglutathione on acute vasoconstriction and glutamate release after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:1955–61
- Grosset DG, Straiton J, McDonald I, et al (1993) Angiographic and Doppler diagnosis of cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 7:291–8
- Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, et al (2003) Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 52:1307–15
- Hatake K, Wakabayashi I, Kakishita E, et al (1992) Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23:1111–6
- Sehba FA, Mostafa G, Friederich V Jr, et al (2005) Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 102:1094–110
- Keep RF, Andjelkovic AV, Stamatovic SM, et al (2005) Ischemia-induced endothelial cell dysfunction. *Acta Neurochir Suppl* 95:399–402
- Park S, Yamaguchi M, Zhou C, et al (2004) Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 35:2412–17
- Yatsushige H, Ostrowski RP, Tsukagawa T, et al (2007) Role of c-Jun N-terminal kinase activity in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Res* 85:1436–48
- Dreier JP, Major S, Manning A, et al (2009) Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Brain* 132:1866–81
- Gwag BJ, Canzoniero LM, Sensi SL, et al (1999) Calcium ionophores can induce either apoptosis or necrosis in cultured cortical neurons. *Neuroscience* 90:1339–48
- Dreier JP, Windmuller O, Petzold G, et al (2002) Ischemia triggered by red blood cells products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats. *Neurosurgery* 51:1457–65
- Petzold GC, Einhaupl KM, Dirnagl U, et al (2003) Ischemia triggered by spreading neuronal activation is induced by endothelin-1 and haemoglobin in the subarachnoid space. *Ann Neurol* 54:591–8
- Suarez JI, Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011) Magnesium sulphate administration in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 15:302–7
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al (2005) The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma haemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 293:1653–62
- Edwards DH, Griffith TM, Ryley HC, et al (1986) Haptoglobin-haemoglobin complex in human plasma inhibits endothelium dependent relaxation: evidence that endothelium derived relaxing factor acts as a local autotoxin. *Cardiovasc Res* 20:549–56
- Saeed SA, Ahmad N, Ahmed S (2007) Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to haemoglobin binding. *Biochem Biophys Res Commun* 353:915–20
- Marzatico F, Gaetani P, Cafe C, et al (1993) Antioxidant enzymatic activities after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurol Scand* 87:62–6
- Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, et al (2010) Role of inflammation (leukocyte-endothelial cells interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 73:22–41
- Muroi C, Mink S, Seule M, et al (2011) Monitoring of the inflammatory response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the clinical setting: review of literature and report of preliminary clinical experience. *Acta Neurochir Suppl* 110:191–6
- Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al (2003) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 53:123–33
- Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, et al (2008) Serum inflammatory adhesion molecules and high-sensitivity C reactive protein correlates with delayed ischemic neurologic deficits after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 69:592–6
- Rothoerl RD, Schebesch KM, Kubitzka M, et al (2006) ICAM-1 and VCAM-1 expression following aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their possible role in the pathophysiology of subsequent ischemic deficits. *Cerebrovasc Dis* 22:143–9
- Sercombe R, Tran Dinh YR, Gomis P (2002) Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88:227–49
- Ni W, Gu YX, Song DL, et al (2011) The relationship between IL-6 and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 110:203–8
- Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, et al (2000) Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: an acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke* 31:2971–5
- Sehba FA, Bederson JB (2011) Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 110:99–103
- Sabri M, Ai J, Macdonald RL (2011) Nitric oxide related pathophysiological changes following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 110:105–9
- Cooke JP, Dzau VJ (1997) Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 48:489–509

41. Schwartz AY, Sehba FA, Bederson JB (2000) Decreased nitric oxide availability contributes to acute cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 47:208–14
42. Sehba FA, Schwartz AY, Cheresnev I, et al (2000) Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:604–11
43. Wozczyk A, Deinsberger W, Boker D (2003). Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 145:257–64
44. Zhang ZG, Chopp M, Bailey F, et al (1995) Nitric oxide changes in the rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Sci* 128:22–7
45. McGirt MJ, Pradilla G, Legnani FG, et al (2006) Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 58:945–51
46. Sehba FA, Makonnen G, Friedrich V, et al (2007) Acute cerebral vascular injury occurs after subarachnoid hemorrhage and can be prevented by administration of a nitric oxide donor. *J Neurosurg* 106:321–9
47. Vikman P, Beg S, Khurana TS, et al (2006) Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Neurosurg* 105:438–44
48. Khaldi A, Zauner A, Reinert M, et al (2001) Measurement of nitric oxide and brain tissue oxygen tension in patients after severe subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 49:33–8
49. Vatter H, Konczalla J, Seifert V (2011) Endothelin-related pathophysiology in cerebral vasospasm: what happens to the cerebral vessels? *Acta Neurochir Suppl* 110:177–80
50. Hirose H, Ide K, Sasaki T, et al (1995) The role of endothelin and nitric oxide in the modulation of normal and spastic vascular tone in the dog. *Eur J Pharmacol* 277:77–87
51. Zimmerman M, Seifert V (1998) Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. *Neurosurgery* 43:863–75
52. Kobayashi H, Ide H, Ishii H, et al (1995) Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid following subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2:252–6
53. Kasuya H, Weir BK, White DM, et al (1993) Mechanism of oxyhemoglobin-induced release of endothelin-1 from cultured vascular endothelial cells and smooth-muscle cells. *J Neurosurg* 79:892–8
54. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al (2008) Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 39:3015–21