



Aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeinen myöhäisiskemia

– vasospasmia vai jotain ihan muuta?

Aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen usein ilmaantuvan myöhäisiskemian pääasiallisena etiologiana on pidetty proksimaalisten aivovaltimoiden vasospasmia. Erityisesti viimeisen vuosikymmenen aikana kertynyt tutkimustieto on asettanut tämän näkemyksen kyseenalaiseksi.

Huolimatta kehittyneistä neuro-radiologisista, -tehohoidollisista ja -kirurgisista menetelmistä kuolleisuus aneurysmaattiseen lukinkalvonalaisen verenvuotoon (aSAV) vuoden sisällä sairastumisesta on edelleen huomattavan korkea, jopa 50 %. (1) Viime vuosina aSAV:n ilmaantuvuus Suomessa on ollut laskussa, ja tämän on ajateltu liittyvän vähentyneeseen tupakointiin. Vuosittain Suomessa aSAV:n sairastaa kuitenkin edelleen n. 350–500 ihmistä. (2)

Korkean kuolleisuuden lisäksi aSAV aiheuttaa valtaosalle eloonjääneistä merkittäviä neurologisia ja psykologisia ongelmia, ja vain 25 % selvinneistä kokee toipuneensa sairastumista edeltävään toimintakykyyn. (3) Sairastavuutta lisää tyypillisesti 3–14 vuorokauden sisään primaarivuodosta ilmenevä myöhäisiskemia (DCI, delayed cerebral ischemia), joka komplisoi toipumista noin kolmanneksella eloonjääneistä. (4,5) Vaikealla kliinisellä oirekuvalla ilmenevä aSAV ja primaarikuvantamisissa todettu runsas veren määrä ovat olleet merkittäviä riskitekijöitä myöhäisiskemian kehittymiselle. (5) Lisäksi tupakoinnilla on todettu vahva yhteys lisääntyneeseen myöhäisiskemian riskiin ja on myös viitteitä, että hyperglykemia, hydrokefalus, aiemmin todettu diabetes sekä aikaisessa vaiheessa aSAV:n jälkeen ilmenevä systeeminen tulehdusreaktio ovat yhteydessä lisääntyneeseen myöhäisiskemian riskiin. (6)

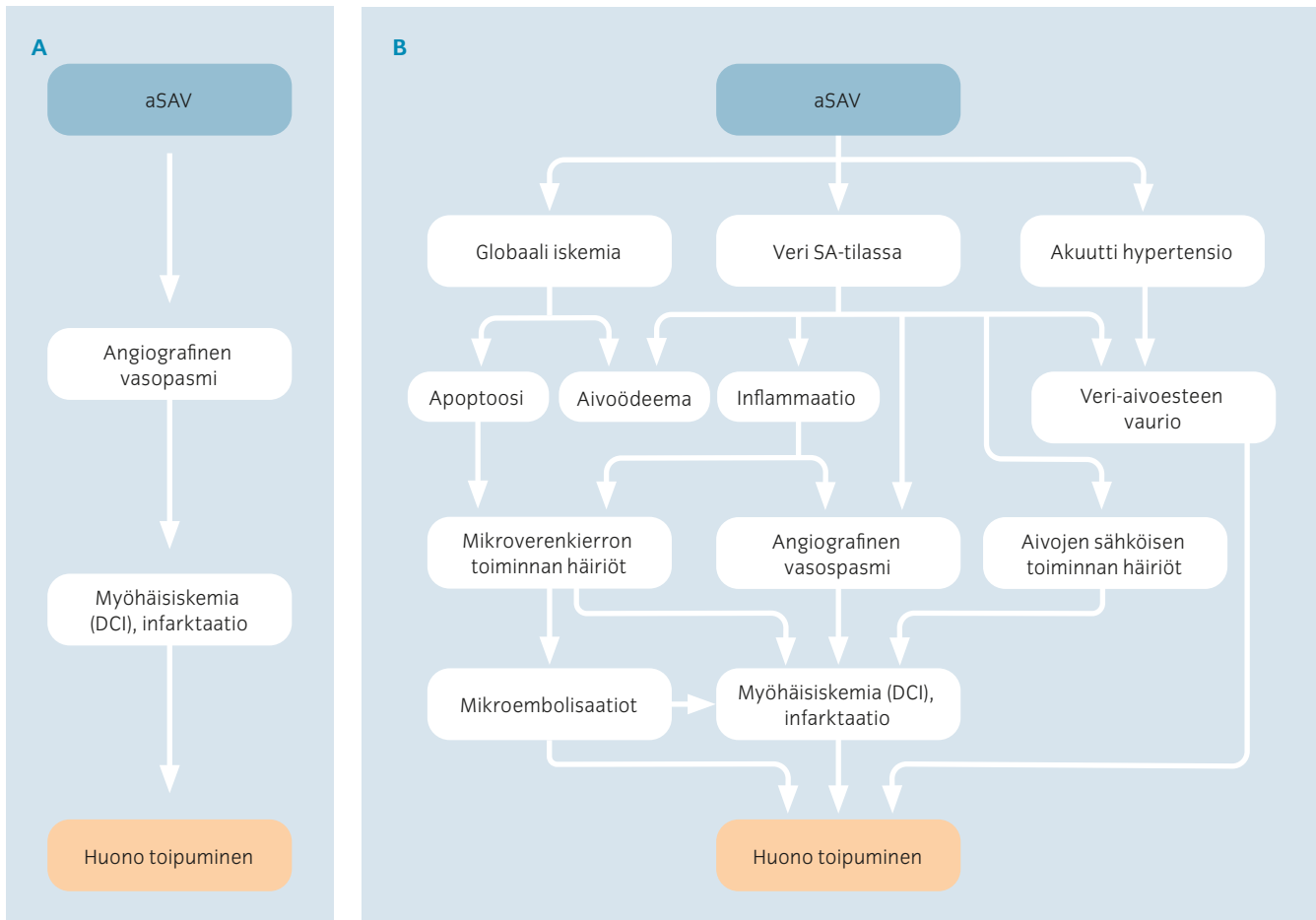
Jo 1940-luvulla kiinnitettiin huomiota siihen, että aSAV-potilaiden ruumiinavauksissa oli aivoissa usein nähtävissä iskeemisiä muutok-

sia myös muilla kuin puhjenneen aneurysman sisältävillä verisuonialueilla. (7) Todennäköisenä mekanismina pidettiin aivovaltimoiden laajamittaisempaa vasospasmia. Angiografisten tekniikoiden yleistyessä kertyi lisänäyttöä siitä, että aivovaltimoissa tapahtui sekä paikallista että globaalimpaa diffuusia vasospasmia aSAV:n jälkeen ja näiden havaintojen perusteella vasospasmin ilmaantuminen yhdistettiin yhä vahvemmin aivoinfarktaatioiden kehittymiseen sekä huonoon neurologiseen toipumiseen. (8)

Sittemmin käsitys suurten aivovaltimoiden vasospasmin merkityksestä myöhäisiskemiasa vakiintui ja kliinisessä käytännössä viitataan aSAV-potilaiden epäselvän uuden neurologisen puutosoireen tai tajunnantason laskun yhteydessä edelleen laajalti ”vasospasmi-oireeseen”. Viiveellä aSAV jälkeen kehittyvän proksimaalisten aivovaltimoiden vasospasmin tarkka syntymekanismi on epäselvä, mutta yleisesti sen ajatellaan johtuvan primaarivuodon yhteydessä subaraknoidaalitilaan joutuvan veren ja sen hajoamistuotteiden aiheuttamasta vasokonstriktiosta. (9–11) Angiografisen vasospasmin ilmaantuvuus on huipussaan noin viikon kuluttua primaarivuodosta, jolloin sitä havaitaan noin 70 %:lla aSAV-potilaista (12), joskin vain 30 % kehittää kliinisesti havaittavan myöhäisiskemian. (4)

Erityisesti viimeisen vuosikymmenen aikana saatu tutkimusnäyttö on kuitenkin kyseenalaistanut proksimaalisten aivovaltimoiden vasospasmin osuutta myöhäisiskemiassa. Ajattelun muutoksessa oleellisessa osassa ovat olleet endoteeliini-1 reseptoriantagonisti clatzosentaanilla tehdyt satunnaistetut kontrolloidut tutkimuk-

>>



Kuva 1. Oletettuja myöhäisiskemian etiologisia tekijöitä ja näiden vaikutuksia neurologiseen toipumiseen kuvattuna A) angiografiseen vasospasmiin pohjaavan teorian avulla sekä B) monimutkaisen, joskin kattavammin uutta tutkimustietoa hyödyntävän kaavion avulla. Kuva on etiologisten tekijöiden sekä niiden välisten vuorovaikutusten suhteen ainoastaan suuntaa antava eikä siihen ole sisällytetty kaikkia oletettuja myöhäisiskemian etiologisia tekijöitä. (10)

set. Tutkimuksissa havaittiin clatzosentaanin vähentävän merkittävästi angiografista vasospasmiä, mutta potilaiden neurologiseen toipumiseen tällä ei ollut vaikutusta. (13,14) Lisäksi nimodipiinilla, ainoalla farmakologisella hoidolla, jolla on osoitettu ennustevaikutusta neurologiseen toipumiseen sekä aivoinfarktaatioiden kehittymiseen aSAV jälkeen, ei ole osoitettu vaikutusta proksimaalisten aivovaltimoiden vasospasmiin. (15) Onkin lisääntyneessä määrin esitetty, että angiografinen vasospasmi on myöhäisiskemian kehittymisen kannalta täysin sekundaarista. (9)

Vaikuttaa joka tapauksessa ilmeiseltä, että aSAV: on liittyvän myöhäisiskemian patofysiologia on monitekijäinen ja huomattavasti kompleksisempi kuin aiempi käsitys proksimaalisten valtimoiden vasospasmin aiheuttamasta iskemiasta (kuva 1). Osatekijöinä myöhäisiskemian kehittymisessä ovat todennäköisesti muun muassa mikrosirkulaation häiriöt, aivojen sähköisen toiminnan häiriöt, neuroinflammatio sekä veren hyytymistäipumuksen lisääntyminen ja tähän liittyvät mikrotromboosit. (4,5,10)

Kirjallisuudessa myöhäisiskemialle on lukuisia eri määritelmiä, jonka vuoksi tutkimusten tulosten keskinäinen vertailu on usein erittäin haasteellista, ellei jopa mahdotonta. Myöhäisiskemiaa on määritelty muun muassa pelkästään angiografisesti todetun vasospasmin perusteella, angiografisen vasospasmin ja kliinisen oireiston yhdistelmänä (niin sanottu symptomaattinen vasospasmi) sekä pelkästään kliinisesti havaittavaan neurologiseen oirekuvaan perustuen. Radiologiset menetelmät vasospasmin toteamiseksi ovat myös vaihdelleet, esim. TT-angiografian (TTA), digitaalisubtraktioangiografian (DSA) ja transkraniaalisen doppler-ultraäänien (TCD) välillä. Neurologisen tilan heikkenemiselle on myös ollut vaihtelevia määritelmiä. (16,17)

Määritelmien heterogeenisuuden vuoksi kansainvälinen aSAV-asiantuntijoiden muodostama ryhmä esitti vuonna 2010 konsensus-määritelmää käytettäväksi tulevaisuudessa tutkimuksissa (taulukko 1, 16). Angiografinen vasospasmi ei kyseisessä suosituksessa sisälly myöhäisiskemian määritelmään lainkaan, ja kyseistä termiä suositeltiin käytettäväksi ainoastaan kuvaamaan

Neurologiseen oirekuvaan perustuva myöhäisiskemia

- Fokaalinen neurologinen puutosoire (hemipareesi, afasia, hemianopia, neglect) ja/tai tajunnantason lasku (≥ 2 pisteen GCS-asteikolla), joka kestää vähintään tunnin.

Lisäksi:

- a) oire ei ole todettavissa heti aneurysman operatiivisen hoidon jälkeen
- b) oire ei ole selitettävissä vaihtoehtoisilla syillä perustuen kliiniseen arvioon, neuroradiologiseen kuvantamiseen sekä laboratoriokokeisiin

Myöhäisiskemian aiheuttama aivoinfarkti

- Kuuden viikon sisällä primaarivuodosta TT tai MR-kuvantamisessa todettava aivoinfarkti, joka:
 - a) ei ole nähtävissä 24-48 tuntia aneurysman operatiivisen hoidon jälkeen tehdyissä TT tai MR-kuvantamisissa eikä selity muilla syillä kuten kirurgisella tai endovaskulaarisella hoidolla
 - b) Ventrikulostoomakatetri ja intraparenkymaalisen hematooman aiheuttamia kudolvaurioita ei tule tulkita myöhäisiskemian aiheuttamiksi

radiologista löydöstä. Neurologiseen oirekuvaan perustuvan myöhäisiskemian toteamisen yhteydessä suositeltiin poissulkemaan metaboliset häiriöt, lääkevaikutukset, epileptinen aktiiviteetti, infektiot, uusintavuodot, hydrokefalus ja aivoödeema. Konsensuslausuma ei tarjoa spesifisiä rajoja näille poissulkukriteereille ja toteaa tämän johtavan siihen, että arvio myöhäisiskemiasta kliiniseen oirekuvaan perustuen on altis vaihtelulle eri arvioijien kesken. (16) Sittemmin myöhäisiskemian poissulkukriteerijä on pyritty tarkentamaan ja täten parantamaan tulkintojen yhtenevääsyyttä eri arvioijien välillä. (18)

Myöhäisiskemian ja vasospasmin määrittelymien heterogeenisuuteen kiinnitettiin huomiota myös Neurocritical Care Societyn (NCS) vuonna 2011 julkaistuissa kansainvälisessä aSAV-potilaiden neurotehohoitoa koskevassa suosituksessa. (19) Oleellisena jatkotutkimusten osalta pidettiin termistön standardointia siten, että ”vasospasmi” kuvaisi ainoastaan löydöksiä diagnostisissa tutkimuksissa ja havaittavia neurologisia oireita kuvattaisiin termillä ”myöhäisiskemian aiheuttama kliinisen tilan heikkeneminen”. Myös tässä NCS- suosituksessa viitataan vuoden 2010 konsensuslausumaan (16) myöhäisiskemian terminologian yhdenmukaistamiseksi.

Tuoreessa katsausartikkelissa (17) kuitenkin todetaan, että 2010 konsensuslausuman suositamaa myöhäisiskemian määritelmää noudatetaan tutkimuksissa edelleen heikosti. Useat viimeaikaiset satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ovat kuitenkin 2010 sitoutuneet konsensuslausuman määritelmään. (17)

Myöhäisiskemian monitorointi ja havaitseminen

Perusedellytys myöhäisiskemian, ja luonnollisesti muidenkin aSAV jälkeisten komplikaatioiden, havaitsemiseksi on säännöllinen neurologisen tilan arviointi. Kaikki iskeemiset tapahtumat ei-

vät kuitenkin ilmene kliinisessä arvioissa. Noin 20 %:lla aSAV-potilaista on ilmennyt neuroradiologisissa kuvantamisissa kliinisesti oireettomia infarktaatioita. (19,20) Kliininen arvio on herkkä tunnistamaan myöhäisiskemian oireet tajunnantason virkeiltä potilailta, mutta luotettavuus kärsii matalamman tajunnantason omaavien potilaiden kohdalla. Diagnostisista tutkimuksista perusedellytyksinä pidetään pikaista pään TT-kuvantamisen ja EEG:n mahdollisuutta. (19)

Muutoin kuvantamismenetelmien osalta NCS-suosituksessa tuodaan esiin, että angiografisen valtimospasmin tunnistamiseksi DSA on kultainen standardi. TTA:n on todettu omaavan hyvä korrelaatio DSA-löydösten kanssa, joskin TTA:lla on ollut taipumus yliarvioida vasospasmin vaikeusastetta. TT-perfuusiokuvantaminen (TTP) nähtiin mielekkäänä lisänä kudosperefuusion arvioimiseksi, sillä yksinään DSA:lla ja TTA:lla ei pystytty arvioimaan, vastaako perfuusio aivokudoksen metabolisia tarpeita. TCD:n käyttö nähtiin myös mielekkäänä tapana monitoroida vasospasmiä. (19) Vastaaviin johtopäätöksiin TTP:n ja TCD:n osalta päätyi myös laaja-alaisemmin aSAV:oa käsittelevä AHA/ASA-hoitosuositus. (21) Kritiikkiä TCD-tutkimuksen mielekkyydestä on esitetty mm. siihen liittyvien teknisten ja anatomisten haasteiden vuoksi. Lisäksi TCD-löydökset ovat vahvasti riippuvaisia tutkimuksen suorittajasta. (22)

Potilaan neurologisen tilan heikentyessä tai muutoin epäillyn myöhäisiskemian yhteydessä tarkentavina kuvantamistutkimuksina suositellaan tehtäväksi TT-, TTA-, TTP- ja/tai DSA-tutkimukset. Kuvantamistutkimuksilla pyritään myöhäisiskemian diagnoosin varmentamiseen sekä muiden komplikaatioiden poissulkuun. (19) Kokeellisempina myöhäisiskemian monitorointimenetelminä on tuotu esiin muun muassa aivohappikatetri-monitorointi, aivokudoksen mikrodialyysi sekä jatkuva EEG. NCS-suosituksessa näillä menetelmillä todet-

Taulukko 1.

aSAV:on liittyvä myöhäisiskemian patofysiologia on monitekijäinen.

>>

tiin olevan havainnoiduista tutkimuksista saatujen tulosten perusteella mahdollisuus tunnistaa myöhäisiskemia, mutta tutkimuksia, joissa näitä menetelmiä olisi käytetty myöhäisiskemian hoidon ohjaamiseen, ei ollut. (19)

Verestä mitattavaa merkkiainetta, joka sopisi luotettavasti kuvaamaan myöhäisiskemian kehittymistä taikka mielekkäällä tavalla tukisi neurologisen ennustearvion muodostamista, ei toistaiseksi ole olemassa. (23,24) Jatkuvan EEG-seurannan osalta on aivan viime vuosina julkaistu lupaavia tuloksia myöhäisiskemian varhaisessa tunnistamisessa. (25) Käyttäen neljää ennaltamääriteltyä hälytyskriteeriä EEG-löydöksen suhteen Rosenthal et al. raportoivat poikkeuksellisen hyvät tulokset jatkuvan EEG-monitoroinnin herkkyydestä ja tarkkuudesta myöhäisiskemian tunnistamisessa vaikean taudinkuvan omaavilla potilailla. (26)

Myöhäisiskemian hoitomahdollisuudet

Runsaasta tutkimuksesta huolimatta nimodipiini on edelleen ainoa farmakologinen hoito, jonka on todettu parantavan neurologista ennustetta aSAV:n jälkeen huolimatta siitä, että sillä ei ole todennettua vaikutusta aivovaltimoiden vasospasmiin. Nimodipiinin ennustevaikutuksen kannalta oleellinen vaikutusmekanismi on epäselvä. Nimodipiini suositellaan aloitettavaksi kaikille aSAV-potilaille. (19,21)

Pitkään ajateltiin kolmen H:n hoitoprotokollan (hypertensio-hypervolemia-hemodiluutio) olevan hyödyllistä myöhäisiskemian välttämiseksi, kun vuotanut aneurysma oli ensin operatiivisesti hoidettu. (27) Sittenkin on kertynyt näyttöä, että hypervolemia ei tuo lisähyötyä myöhäisiskemian estossa euvolemiaan nähden, mutta on yhteydessä lisääntyneisiin kardiopulmonaaliisiin haittoihin. Hemodiluutiota suositellaan harkitsemaan enää ainoastaan erytrosyttemian yhteydessä. (19,21) Indusoitu hypertensio sen sijaan on säilyttänyt asemansa myöhäisiskemian hoidossa. Sekä NCS- että AHA/ASA-suosituksissa indusoitua hypertensiota suositellaan potilaille, joiden epäillään kärsivän myöhäisiskemiasta. Näyttö indusoidun hypertension oletetuista eduista perustuu kontrolloimattomista tapaussarjoista ja havainnoivista tutkimuksista saatuihin tuloksiin. Näissä indusoitu hypertensio on yhdistynyt lisääntyneeseen aivojen verenvirtaukseen sekä potilaiden neurologisen tilan kohentumiseen. Useilla klinikoilla on myös

empiirinen kokemus indusoidun hypertension nopeasta suotuisasta vaikutuksesta potilaiden neurologisiin oireisiin sekä neurologisten oireiden palaamisesta indusoidun hypertension purun yhteydessä. Spesifisiä tavoitearvoja indusoidulle hypertensiolle ei suosituksissa anneta, vaan verenpainetason nosto suositellaan tehtäväksi portaittain vastetta seuraten ja harkiten, hyötykö potilas edelleen verenpainetason nostamisesta tai mahdollisesti sydämen minuuttitilavuuden lisäämisestä inotroopeilla. (19,21)

Ainut satunnaistettu kontrolloitu tutkimus indusoidusta hypertensiosta myöhäisiskemian hoidossa keskeytettiin ennen aikaisesti hitaan potilasrekrytaation ja hoidon puutteellisen hyödyn vuoksi. Kyseisessä tutkimuksessa aivojen verenvirtauksessa tai neurologisessa toipumisessa ei ollut eroa ryhmien välillä, mutta indusoidun hypertension ryhmässä ilmaantui enemmän vakavia haittatapahtumia. Huomioitavaa on, että ennenaikaisen keskeytyksen vuoksi tutkimuksen tilastollinen voima jäi selkeästi puutteelliseksi. (28)

Aivosuonten angioplastia ja/tai selektiivinen valtimonsisäinen vasodilataattorihoito soveltuvat harkittavaksi potilaille, joilla on kuvantamisen todennettu oireinen vasospasmi, eikä oirekuva helpotu indusoidulla hypertensiolle. (19,21)

Hypovolemia on aSAV:n jälkeen yleistä ja se on ollut yhteydessä huonoon neurologiseen toipumiseen sekä lisääntyneeseen aivoinfarktien määrään. (19) Tämän vuoksi kiertävän verivolyymien riittävyyteen ja euvolemian ylläpitoon on suositeltavaa kiinnittää huomiota. Hypovolemian kehittymisen välttämistä pidetäänkin oleellisena myös myöhäisiskemian kehittymisen estämisessä. (25) Lisääntynyt natriureesi aSAV:n jälkeen ja toisaalta myös epäadekvaatti antidiureettisen hormonin erityksen altistavat hyponatremian kehittymiselle. Hyponatremian yhteys myöhäisiskemiaan ei ole selkeä, mutta hyponatremia on yhteydessä huonoon neurologiseen toipumiseen aSAV:n jälkeen ja sen kehittymisen välttämistä suositellaan. Fludrokortisoni ja hydrokortisoni ovat olleet tehokkaita aSAV:n jälkeen ilmenevän natriureesin ja hyponatremian hillitsemisessä. Hyponatremiaa ei suositella hoidettavan nesterajoituksella mahdollisesti kehittyvän hypovolemian riskin vuoksi. (19)

Käytännön työssä myöhäisiskemian aiheuttamaa oireistoa ja muita mahdollisia potilaan tilan heikkenemistä selittäviä tekijöitä on usein erittäin vaikeaa erottaa toisistaan. Myöskään tutkimuskäyttöön tarkoitetun 2010 konsensuslausuman

(16) kriteeristöä ei ole yön pimeinä tunteina päivystäjälle välttämättä ratkaisevaa apua. Spesifisesti myöhäisiskemian hoidoksi ajateltujen toimien lisäksi epäselvissä tilanteissa onkin oleellista poissulkea kuvantamis- ja EEG-tutkimuksen muita syitä potilaan tilan heikkenemiselle ja huolehtia homeostaasin ylläpidosta varmistamalla riittävä veren hapenkuljetuskapasiteetti (PaO₂, Hb-taso, sydämen minuuttitulavuus), kiertävä verivolyymi ja nestebalanssi, elektrolyyttihäiriöiden korjaaminen, glykeeminen kontrolli, sentraalisen kuumeilun hoito sekä tunnistaa ja hoitaa mahdolliset infektiot kuumeilun taustalla.

Lopuksi

Tulevien tutkimusten keskinäisen vertailukelpoisuuden kannalta oleellista olisi, että niissä sitouduttaisiin yhdenmukaiseen terminologiaan myöhäisiskemian määrittelyssä. Tulevaisuudessa on mielenkiintoista nähdä, vahvistuvatko jatkuvasta EEG-seurannasta saadut hyvät tulokset myöhäisiskemian ennakkoinnissa, tai voidaanko esimerkiksi veren hyytymisjärjestelmän poikkeavuuksilla selittää myöhäisiskemian kehittymistä, etenkin kun angiografisen vasospasmin osuus myöhäisiskemiassa näyttyy aiempaa käsitystä vähäisempänä. ■

Viitteet

- Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, ym. Cause-specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):481–6.
- Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*. 2016 Sep 13;87(11):1118–23.
- Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group, Wermer MJH, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJE. SUBARACHNOID HEMORRHAGE TREATED WITH CLIPPING. *Neurosurgery*. 2007 Jan 1;60(1):91–8.
- Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, ym. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):315–29.
- Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jan;10(1):44–58.
- de Rooij NK, Rinkel GJE, Dankbaar JW, Frijns CJM. Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of Clinical, Laboratory, and Radiological Predictors. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):43–54.
- Robertson EG. CEREBRAL LESIONS DUE TO INTRACRANIAL ANEURYSMS. *Brain*. 1949;72(2):150–85.
- Stornelli SA, French JD. Subarachnoid Hemorrhage—Factors in Prognosis and Management. *J Neurosurg*. 1964 Sep;21(9):769–80.
- Hou J, Zhang JH. Does Prevention of Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage Improve Clinical Outcome? No. *Stroke*. 2013 Jun 1;44(6, Supplement 1):S34–6.
- Macdonald RL. Does Prevention of Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage Improve Clinical Outcome? Yes. *Stroke*. 2013 Jun 1;44(6, Supplement 1):S31–3.
- Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Dec 4];47(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEA-HA.114.006498>
- Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994 Jan;1(1):19–26.
- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, ym. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):618–25.
- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, ym. Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1463–9.
- Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int*. 2017;8(1):11.
- Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, ym. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies: Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2391–5.
- Andersen CR, Fitzgerald E, Delaney A, Finfer S. A Systematic Review of Outcome Measures Employed in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) Clinical Research. *Neurocrit Care*. 2019 Jun;30(3):534–41.
- Zafar SF, Westover MB, Gaspard N, ym. Interrater Agreement for Consensus Definitions of Delayed Ischemic Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: *J Clin Neurophysiol*. 2016 Jun;33(3):235–40.
- Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, ym. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011 Oct;15(2):211–40.
- Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, ym. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Clinical article. *J Neurosurg*. 2008 Dec;109(6):1052–9.
- Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, ym. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711–37.
- Behrouz R. The Rise and Fall of Transcranial Doppler Ultrasonography for the Diagnosis of Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019 Jan;31(1):79–80.
- Hong CM, Tosun C, Kurland DB, ym. Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage – a systematic review. *Biomarkers*. 2014 Mar;19(2):95–108.
- Przybycien-Szymanska MM, Ashley WW. Biomarker Discovery in Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jul;24(7):1453–64.
- Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):277.
- Rosenthal ES, Biswal S, Zafar SF, ym. Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy: EEG Accurately Predicts DCI. *Ann Neurol*. 2018 May;83(5):958–69.
- Sen J, Belli A, Albon H, ym. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):614–21.
- Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, ym. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):76–83.