

Markus Ahonen

Non-aneurysmaattisen  
lukinkalvonalaisen verenvuodon  
varhaiset komplikaatiot

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2025

Markus Ahonen

Non-aneurysmaattisen  
lukinkalvonalaisen verenvuodon  
varhaiset komplikaatiot

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2025

Vastuuhenkilöt: Dan Laukka, Melissa Rahi

# Sisällysluettelo

Taustaa:

1. Johdanto
2. Kirjallisuuskatsaus
  - 2.1. Lukinkalvonalainen verenvuoto
  - 2.2. Non-aneurysmaattinen lukinkalvonalainen verenvuoto
    - 2.2.1 Diagnostiikka
      - a. Oireet
      - b. Kuvantaminen
      - c. Muut tutkimukset
    - 2.2.2. Komplikaatiot
      - a. Vasospasmi
      - b. Vesipäisyys
      - c. Infektiot
      - d. Muut komplikaatiot
    - 2.2.3 Hoito
    - 2.2.4 Ennuste
3. Tutkimuksen tarkoitus
4. Aineisto ja menetelmät
  - 4.1. Aineisto
  - 4.2. Muuttujat
  - 4.3. Kriteerit
  - 4.4 Tilastollinen analyysi
5. Tulokset
  - 5.1. Potilasprofiili
  - 5.2. Komorbiditeetit
  - 5.3. Kuvantamislöydökset ja luokitukset
  - 5.4. Komplikaatiot
  - 5.5. Sairaalahoido ja kotiutus

- 6. Pohdinta
  - 6.1. Tutkimustulokset
  - 6.2. Pohdinta
  - 6.3. Johtopäätökset
- 7. Lähteet

## 1. Johdanto

Spontaani lukinkalvonalainen vuoto eli subaraknoidaalivuoto(SAV) johtuu verisuonen repeämisestä, jossa vuoto muodostuu lukinkalvon ja pehmeäkalvon väliseen tilaan. [Wang, ym. 2021][Coelho, ym. 2016] SAV voidaan luokitella kahteen ryhmään: aneurysmaattiseen(aSAV), jonka taustalla on repeytynyt aivovaltimoaneurysma[Lai, ym. 2021] ja nonaneurysmaattiseen lukinkalvonalaiseen vuotoon(naSAV), jonka kuvantamistutkimuksissa ei havaita vuotanutta verisuonipullistumaa [Rinkel, ym. 1991]. Yleisimmin spontaanin SAV:n etiologia on aneurysmaattinen, mutta jopa 15 % potilaista ei löydetä vuodon syytä. Yli 50 prosentilla naSAV -potilaista vuoto sijaitsee perimesenkefaalisesti, joissa vuoto painottuu aivorungon etupuolelle aivoviemäreihin. NaSAV:n ennuste on todettu olevan aSAV:ta parempi. [Lai, ym. 2021] Huolimatta SAV:n kahteen pääryhmään jaottelusta, tulee muistaa, että taustalla voi olla myös useita harvinaisia etiologisia tekijöitä. [Wang, ym. 2021]

SAV:n esiintyvyys on noin 7-10 per 100 000 ihmistä, ja kokonaiskuolleisuus ylittää jopa 50%. Yleisimmin naSAV:n taustalla on pään trauma, jolloin puhutaan traumaattisesta SAV:sta. Päivystykseen hakeutuvista kaikista potilaista johtavana ongelmana on päänsärky noin 2 %:lla. Näistä potilaista 1-3 % oireen taustalta löytyy spontaani tai traumaperäinen SAV[Long, ym. 2017]. Potilailla, jotka tulevat päivystysarvioon aivoverenkiertohäiriöepäilyn vuoksi, noin 5 % tapauksista on SAV[Coelho, ym. 2016].

Aneurysmaattinen lukinkalvonalainen vuoto(aSAV) on hengenvaarallinen tila, joka vaatii välitöntä diagnostiikkaa, siirron neurovaskulaariseen keskukseseen ja viiveetöntä hoitoa. [Petridis, ym. 2017] Akuuttivaiheessa pään natiivi tietokonetomografia(TT) on ensilinjan

diagnostinen tutkimus osoittamaan verenvuodon SA -tilassa. Lannepistosta saadun aivo-selkäydinnesteenäytteen verenvuotoa puoltavat löydökset ovat oleellisia spesifin hoitointervention aloittamiselle. Aivo-selkäydinnesteen tutkimus on tarpeellinen, mikäli pään TT ei osoita verenvuotoa SAV:ta epäiltäessä. Lisäksi aivojen verisuonikuvantaminen on tärkeä diagnostinen tutkimus osoittamaan vuotaneen verisuonipullistuman. [Wang, ym. 2021]

Uusintavuotoriskin vuoksi vuotanut aneurysma on suljettava verenkierron ulkopuolelle mahdollisimman pian. Nykyinen tutkimustieto tukee aSAV-potilaan hoitoa ja aneurysman sulkemista sekä mikrokirurgisesti klipsaamalla, että suonensisäisesti tukkimalla esimerkiksi koilaamalla. Koilauksen on todettu tukevan paremmin potilaan toipumista itsenäiseen elämään 7-vuotisseurannassa. [Pontes, ym. 2021][Molyneux, ym. 2005] SAV:n patofysiologian tutkimustiedon lisääntyessä ja tehohoidon kehittyessä SAV -potilaiden kuolleisuus on vähentynyt. [Marazzi ja Mendes 2022]

SAV on kansan terveysriski. Vaikka se käsittää vain 3 % kaikista aivotapahtumatyypeistä, siihen liittyy merkittävä sairastavuus- ja kuolleisuusosuus. [Tawk, ym. 2021]

Aneurysmaattisista SAV -potilaista jopa 50 % menehtyy ensimmäisen kuukauden kuluessa akuuttitapahtumasta, [van Gijn, ym. 2007] kun taas 10 vuoden seurannan kuolleisuusaste naSAV:ssa on vain 6 % [Wang, ym. 2021]. Sukuanamneesilla on myös merkitystä.

Potilailla, joiden sukulaisilla on todettu komplisoituneita tai komplisoitumattomia aneurysmia, vuodon laatu on laajempi ja hajanaisempi. [Lai, ym. 2021] Vain noin alle kolmannes aSAV potilaista toipuu kyllin palatakseen itsenäiseen elämään. [Petridis, ym. 2017] Vuodon jälkitilaan voi liittyä pysyviä puutosoireita ja kognitiivista toiminnanheikkenemistä. [Neifert, ym. 2020] Yleisennuste riippuu kallonsisäisen vuodon suuruudesta, jälkivuodoista sekä mahdollisesta myöhäisen isoainojen iskemian asteesta. Toisin sanoen varhaisten komplikaatioiden huomioiminen ja ennaltaehkäisy on tärkeää vuodon akuutissa hoidossa. Kardiologiset ilmentymät ja hermoperäinen keuhkopöhö ovat yhteydessä SAV:n vakavuuteen. [D'Souza, 2015]

## 2. Kirjallisuuskatsaus

### 2.1. Lukinkalvonalainen vuoto

Äkillisesti alkavaa päänsärkyä voi aiheuttaa useat eri tekijät, joista SAV kattaa noin 1%. [Carpenter, ym. 2016] Potilasta tutkittaessa tulee olla perusteellinen, sillä osaan akuutin päänsäryn syistä liittyy suuri kuolleisuus. [Long, ym. 2017] Näitä tiloja ovat muun muassa aivokasvaimet ja aivoverisuonien epämuodostumat. [Wang, ym. 2021] Migreeni ja monet muut hyvänlaatuiset päänsärkytilanteet ovat arviolta ainakin 50 kertaa yleisimpiä kuin SAV, mutta akuuttitilanteessa niitä voi olla haastavaa erottaa toisistaan. Vaikkakin SAV on usein lähtöisin neurokirurgista hoitoa vaativasta vuotaneesta aneurysmasta, SAV:n etiologiat vaihtelevat hyvänlaatuisista, matalan aivopaineen omaavista ja konservatiivisesti hoidettavista perimesenkefaalisista vuotoista aina kiireellistä hoitoa vaativiin valtimorepeämiin ja verisuonitulehduksiin. [Carpenter, ym. 2016] Tilalle altistavia riskitekijöitä tiedetään jo useita, ja nämä voidaan jakaa hankittuihin ja ei-hankittuihin riskitekijöihin. Hankittuihin riskitekijöihin kuuluu muun muassa tupakointi ja korkea verenpaine, ja ei-muokattaviin naissukupuoli ja ikä. [Qureshi, ym. 2001][Vlak, ym. 2011] Aneurysmien muodostuminen ja edelleen vuotaminen ovat nykyisen tiedon perusteella myös osittain perinnöllisiä. Perinnöllisiä tekijöitä koskevat löydökset ovat viime vuosina lisääntyneet, [Bakker ja Ruigrok, 2021] mutta naSAV:ssa perinnöllistä tekijää ei ole havaittu. Toisaalta on todettu näyttöä naSAV -potilaiden lähisukulaisten kallonsisäisistä, komplisoitumattomista aneurysmista. [Long, ym. 2017]

Viimeaikaiset tutkimukset ovat tarkentaneet aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen vuodon (aSAV) ennustetta ja vaikutuksia potilaiden elämään. Vaikka hoitomenetelmät ovat kehittyneet, aSAV:n kuolleisuus pysyy edelleen korkeana. Ilman spesifistä hoitoa noin 25 % potilaista menehtyy ensimmäisen vuorokauden aikana, ja kolmen kuukauden kuluessa kuolleisuus nousee lähes 50 %:iin. Lisäksi noin 30 % aSAV:sta selvinneistä potilaista kärsii pysyvistä neurologisista puutosoireista, ja jopa 50 % ei palaa enää työelämään. Aikainen diagnostiikka ja hoito voivat vähentää runsaasti sairastavuutta ja kuolleisuutta. Esimerkiksi varhainen suonensisäinen aneurysman sulkeminen on yhdistetty parempaan lopputulokseen.[Carpenter, ym. 2016][Connolly, ym. 2012][Molyneux ym. 2005]

Äkillisissä, voimakkaissa päänsärkytapauksissa tulee SAV:n mahdollisuus pitää mielessä. SAV:n yhteydessä ilmenee usein klassinen salamanisku -päänsärkyoire, jonka kipumaksimi on heti päänsäryn alussa tai korkeintaan tunnin kuluttua oireen alkamisesta. [Carpenter, ym. 2016] Kuitenkin salamanisku -päänsärkyoiretta kuvaavista potilaista 10–40 % on todellisuudessa SAV. Vuoto voi myös ilmetä vain lievääasteisena päänsärkynä sekä ilman neurologisia tutkimuslöydöksiä. Potilaalla voi olla 1–3 viikkoa aikaisemmin

päänsärkyä ja lievä varoitusvuoto, jonka jälkeen itse suurin vuoto ilmenee. Päänsärky voi alkaa tai pahentua ponnistuksessa, ja vajaa kolmannes potilaiden päänsärystä siirtyy vuodon lähtökohdan puolelle. Noin kahdella potilaalla kolmesta ilmenee ainoana neurologisena oireena päänsärkyä. Jopa puolella potilaista ilmenee neurologisessa tutkimuksessa jotain poikkeavaa, ja usean tunnin jälkeen vuodon alusta noin kolmanneksella potilaista ilmenee aivokalvo-oireistoa, yleisimmin niskajäykkyyttä, lukinkalvonalaiseen tilaan päässeen veren aiheuttaman reaktion vuoksi. Noin joka viidennellä potilaalla ilmenee vuodon alussa tai aikana epileptinen kohtaus. Tajunnanmenetystä ilmenee 25–53 % potilaista. Noin 77 % potilaista ilmenee pahoinvointia ja oksentelua. [Long, ym. 2017]

Nykyisten tutkimustulosten perusteella alle yhdellä kymmenestä SAV-epäilystä on lopulta SAV. Yhtä tiettyä tunnusomaista merkkiä tai oiretta ei ole, vaikkakin eräät oireet saattavat lisätä tai vähentää SAV:n todennäköisyyttä. Ensisijainen diagnostinen tutkimus on pään TT. Kun pään TT otetaan kuudessa tunnissa oireiden alkamisesta, on tutkimuksen spesifisyys todella tarkka. Yli kuusi tuntia oireiden alkamisesta otettu pään TT, jossa ei havaita vuotoa, puhuu SAV:n todennäköisyyttä vastaan. Varhaisen vaiheen TT-laitteistot eivät tunnista noin 5 % tapauksista, minkä vuoksi on suositeltu aivo-selkäydinnesteen näytteenottoa diagnoosin varmistamiseksi. [Carpenter, ym. 2016]

Nykyäänkin tautitapausten patofysiologian määrittäminen on monimutkaista laajan ja vakiintumattoman termistön käyttämisen vuoksi. Luokittelun lisäksi ennustetta koskevat varteenotettavat kriteeristöt ja arviointiasteikot puuttuvat. Eräiden tutkijoiden, kuten Hijdran ja Morrisin, kehittämiä asteikkoja on jossain määrin käytetty hyödyksi myös SAV-potilaiden arvioinnissa. [Wang, ym. 2021] Fisherin arviointiasteikko (Taulukko 1) on käytetyin akuuttivaiheen pään TT:n verenvuodon määrän luokitusmenetelmä. Tämän avulla pyritään tunnistamaan korkean riskin potilaat.

### **Fisher-luokitus:**

**Luokka 0:** Ei saatavilla olevaa kuvantamista

**Luokka 1:** Ei havaittavissa olevaa verta

**Luokka 2:** Diffuusi verenvuoto tai ohut kerros verta (<1 mm)

**Luokka 3:** Paikalliset hyytymät tai pystysuorat verikerrokset (>1 mm)

**Luokka 4:** Verenvuoto aivokammioissa tai aivokudoksessa

[Fisher, Kistler, ym. 1980]

Taulukko 1. Fisher -asteikko.

[Bretz, ym. 2017] Useat riskitekijät, kuten systeemisairaudet, voivat vaikuttaa SAV:n taudinkulkuun ja ennusteeseen sekä viime kädessä kuolleisuuteen. [Wang, ym. 2021] Olennaista on myös potilaan kliininen tila tulovaiheessa, jonka arvioinnissa voidaan käyttää Hunt & Hess (H&H)- sekä WFNS -luokitusta (Taulukko 2). Luokitukset ottavat huomioon potilaan tajunnantason ja neurologiset puutosoireet, joiden on todettu itsessään ennustavan tarkemmin potilaan kliinistä toipumista riskitekijöihin verrattuna. H&H- luokat 4-5 ja WFNS -luokat 3-5 viittaavat heikompaan ennusteeseen. [Aggarwal, ym. 2017]

### **WFNS-luokitus (World Federation of Neurological Surgeons):**

**Luokka I:** GCS 15, ei motorista vajetta

**Luokka II:** GCS 14–13, ei motorista vajetta

**Luokka III:** GCS 14–13, motorinen vajaus

**Luokka IV:** GCS 12–7, motorinen vajaus mahdollinen

**Luokka V:** GCS 6–3, motorinen vajaus mahdollinen

*GCS = Glasgow kooma-asteikko*

Taulukko 2. WFNS -asteikko.

### **Hunt & Hess -luokitus:**

**Aste 0:** Oireeton puhkeamaton aneurysma.

**Aste 1:** Oireeton tai lievä päänsärky ja vähäinen niskajäykkyys.

**Aste 1a:** Ei akuuttia aivokalvojen tai aivokudoksen reaktiota, ohittunut neurologinen puutos.

**Aste 2:** Kohtalainen tai vaikea päänsärky, niskajäykkyys, ei neurologisia puutoksia (paitsi aivohermohalvaus).

**Aste 3:** Uneliaisuus, sekavuus tai lievä paikallinen neurologinen puutos.

**Aste 4:** Tokkuraisuus, kohtalainen tai vaikea toispuolihalvaus, mahdollinen varhainen aivokudoksen tuhoutumiseen viittaava jäykkyys ja vaikeat sekavuushäiriöt.

**Aste 5:** Syvä kooma, aivokudoksen tuhoutumiseen viittaava jäykkyys, kuoleva potilas.

Taulukko 3. Hunt & Hess -asteikko.

## 2.2. Non-aneurysmaattinen lukinkalvonalainen vuoto

Aivoverisuonten kuvantamisessa havaittavaa lukinkalvonalaista vuotoa ilman rakenteellisia verisuonimuutoksia tai aneurysmia kutsutaan nonaneurysmaattiseksi lukinkalvonalaiseksi vuodoksi (naSAV) [Rinkel, ym. 1991]. Tämä voidaan jakaa kahteen pääryhmään: perimesenkefaalisessa nonaneurysmaattisessa SAV:ssa (PMSAV) vuoto sijaitsee pääosin aivoviemäreissä aivorungon etupuolella. Eräissä tapauksissa vuoto yltää myös ympäröiviin aivoviemäreihin sekä Sylviuksen uurteen pohjalle. Toisessa vuototyyppissä, ei-perimesenkefaalisessa eli diffuusissa nonaneurysmaattisessa SAV:ssa (NPMSAV) vuoto yltää edellä mainittujen rakenteiden ulkopuolelle, kuten aivokammioihin tai laaja-alaisemmin aivon eri uurteisiin. [Coelho, ym. 2016][Laukka, ym. 2022] Vuototapojen erotessa myös kliiniset kuvat eroavat toisistaan. [Laukka, ym. 2022] PMSAV:n esiintyminen on noin 0,5 henkilöä 100 000 vuotta kohden. [Mensing, ym. 2018]

Viime vuosina naSAV -potilaiden määrä on kasvanut, mutta tieto vuototyypistä on puutteellista [Hou ja Yu, 2022] sekä etiologia ja riskitekijät ovat edelleen epäselviä. [Laukka, ym. 2022] Yleisenä hypoteesina pidetään syvää laskimonrepeämää keskiaivojen alueella poikkeavan laskimoanatomian ja korkean laskimopaineen vuoksi. Myös valtimoperäisiä yksittäistapauksia on raportoitu, joihin kuuluvat spontaanisti tai traumaattisesti puhjennut valtimo, kallonpohjavaltimon repeämä sekä kallonpohjavaltimon ohimenevä mikroaneurysma. [Hou ja Yu, 2022][Rouchaud, ym. 2016] Muita tilalle altistavia tekijöitä ovat verisuonien rakennepoikkeamat, kallonsisäiset dissekaatiot, sirppisolauti aivoverenvuodon yhteydessä, aivolisäkkeen oireinen halvaus, aivojen amyloidisuonisairaus, keskushermoston kasvaimet sekä aivolaskimotukokset. [Long, ym. 2017] Muita tilalle altistavia tekijöitä ovat verisuonitulehdus, korkea verenpaine, sympaattista hermostoa kiihottavat huumausaineet sekä vuotohäiriöt. Tutkimuksissa on havaittu, että naSAV-, etenkin NPMSAV-vuotopotilaiden suvuissa ilmenee muita useammin sekä oireisia, että oireettomia kallonsisäisiä valtimoaneurysmia. [Lai, ym. 2021]

Perimesenkefaalinen vuoto on yleisempää nuoremmilla potilailla ja NPMSAV tyypillisempää vanhemmalla väestöllä. Erään tutkimuksen mukaan PMSAV-potilailla jopa 79 %:lla oireet alkoivat fyysisen ponnistelun yhteydessä, kun taas NPMSAV-potilailla määrä oli vain 16 %. Vuototyyppien välillä ei ole huomattu merkittävää eroa potilaan sukupuolen, alkoholin käytön tai tupakoinnin suhteen. Vuototyyppien välillä ei ole myöskään selvää eroa, mikäli potilaalla oli perussairautena verenpainetauti, diabetes, hyperlipidemia tai oliko käytössä antikoagulaatio- tai antitromboottilääkitys. [Laukka, ym. 2022] PMSAV-potilailla ilmeni vähemmän tajunnantason laskua, oksentelua ja matalia Hunt & Hess -pisteitä verrattuna muihin lukinkalvonalaisiin vuototyyppeihin. [Kong, ym. 2011]

## 2.2.1 Diagnostiikka

### a. Oireet

SAV -diagnostiikka keskittyy kuvantamistutkimusten ja laboratoriotutkimusten kuten selkäydinnäytteen ympärille. [Long, ym. 2017] Yleisin naSAV -potilaan oire on päänsärky, jota on raportoitu kaikilla PMSAV- ja noin yhdeksällä kymmenestä NPMSAV -potilaista. Pahoinvointia ja oksentelua ilmenee noin kolmella potilaalla neljästä, NPMSAV:n ollessa hieman enemmän edustettuna. Tajunnantason laskua ilmenee NPMSAV -potilailla vähän yli kaksi kertaa enemmän (39%) kuin PMSAV -potilailla PMSAV -potilailla (17%). Niskajäykkyyttä todettiin PMSAV -potilailla noin kahdella kolmesta ja NPMSAV potilailla noin puolella. Kouristuskohtauksia todettiin noin 4-12% naSAV -potilailla, ja sen todettiin olevan yhteydessä huonoon ennusteeseen. [Coelho, ym. 2016][Mortazavi, ym. 2023] Neurologisesti oireettomilla potilailla diagnoosiin pääseminen voi olla haastavaa, jonka vuoksi diagnoosi voi viivästyä jopa 53% potilaista. [Long, ym. 2017] Lisäksi diagnosointia hankaloittaa seikka, että vuotopotilaan lieväasteiset oireet voivat akuuttitilanteessa viitata hyvänlaatuiseseen ongelmaan ja täten voi myöhästyttää hoidon aloittamista. [Carpenter, ym. 2016]

### b. Kuvantaminen

NaSAV:n diagnosointi on poissulkudiagnosoimista. Aneurysmien ja muiden hoidettavien verisuonipoikkeavuuksien poissulku on äärimmäisen tärkeää, koska aSAV:hen liittyy suuri uudelleenvuodon ja kuolleisuuden riski. [Kapadia, ym. 2014] NPMSAV:n tunnistaminen aneurysmaattisesta verenvuodosta on vastaavanlaisista vuototavoistaan huolimatta mahdollista erottaa toisistaan aikaisen vaiheen TT-kuvantamisella

verisuonikuvantamisineen. [Rinkel, ym. 1991][Laukka, ym. 2022] Potilailla, joilla akuuttivaiheen verisuonikuvantamisessa ei havaittu kirurgisesti hoidettavaa vuotokohtaa, kokonaistodennäköisyys kirurgisesti hoidettavan vuotokohdan olemassaololle oli Linin, ym. (2012) -tutkimuksessa 2,9 %, kun vastaava lukema vain diffuusin vuototyypin potilailla oli lähes 10 %. TT-kuvantamisella voidaan erottaa verenvuoto suurimmalla osalla potilaista ja TT-angiografialla (TTA) voidaan havaita mahdollinen aneurysma. Herkkyys pienenee aneurysman ollessa alle 4mm, toisaalta vuotaneet aneurysmat ovat usein suurempia. Ensimmäisen ja toisen sukupolven TT -kuvantamislaitteistolla on 5% mahdollisuus olla erottamatta vuotoa, jonka vuoksi diagnoosi on varmistettava selkäydinnestenäytteestä vuotoa epäiltäessä. [Kim, ym. 2012][Long, ym. 2017][McCormack, ym. 2010] Useiden tutkimusten perusteella TT-tutkimuksen sensitiivisyys lähenee 100% kun potilas kuvaa salamanisku -päänsärkyoiretta, kuvantamistutkimus on suoritettu 6 tunnin sisällä oireiden alkamisesta ja tutkimustuloksia tulkitsee kokenut radiologi. TT-tutkimuksen käyttöä diagnostiikassa rajoittavat anemia ja alle 30% hematokriittiarvo, vuodon pieni määrä, kuvantamistutkimuksen laatu ja tutkimuslaitteen ikä, tulkitsevan radiologin kokemus ja artefaktat eli tutkimuksen vääristymät tai virheet. Myöhästynyt kuvantaminen heikentää sensitiivisyyttä, ensimmäisen 6-12 tunnin aikana suoritettu TT-tutkimuksen sensitiivisyys lähenee 100 %, jonka jälkeen se laskee ja kuuden päivän jälkeen se voi olla jopa alle 60 %.

PMSAV:n taudinpiirteet ovat tunnusomaiset. Tässä vuoto keskittyy perimesenkefaalisiin aivoviemäreihin ilman poikkeavia löydöksiä angiografiassa. TT -kuvantamisessa perimesenkefaalinen vuoto sijaitsee välittömästi aivorungon etupuolella ja vuodon leviäminen ympäröiviin aivoviemäreihin ja Sylviuksen uurteen alueelle on tyypillistä. Sylviuksen sivualue tai aivopuoliskojen välivaon etuosa ei PMSAV:n kriteerien mukaan täyty verestä. Sivukammiossa ja neljännessä aivokammiossa voi olla pieni määrä jäännösverta, mutta kammiovuotoa ei kriteerien mukaan kuulu olla. [Bederson, ym. 2009][Hou ja Yu, 2022][Rinkel, ym. 1991][Laukka, ym. 2022] Mikäli vuoto ylettyy Sylviuksen uurteen sivuosan alueelle, aivopuoliskojen välivakoon ja mahdollisesti myös aivokammioihin, vuoto luokitellaan NPMSAV:ksi eli diffuusiksi vuodoksi. [Laukka, ym. 2022]

#### c. Muut tutkimukset

Negatiivinen TT-kuvantamistulos ja kliininen epäily SAV:sta johtavat lannepiston(LP) ottamiseen akuuttivaiheessa. LP on rutiinitoimenpide, jonka sensitiivisyys lähenee TT-tutkimuksen sensitiivisyyttä otettaessa alle 6 tuntia oireiden alkamisesta. Se on kuitenkin kivulias ja kajoava toimenpide, johon voi liittyä päänsärkyoire noin 30 %:lla potilaista. Toimenpide on myös aikaa vievä ja taitoa vaativa, sekä traumaattinen eli virheellinen positiivinen LP -tutkimustulos ilmenee noin 15 % näytteenotoista. Vasta-aiheina LP:lle ovat vuoto- ja hyytymishäiriöt sekä kohonnut kallonsisäinen paine(ICP). [Long, ym. 2017]

### 2.2.2 Komplikaatiot

SAV -potilailla on taustastaan riippumatta suuri riski myöhemmille komplikaatioille, jotka vaikuttavat ennusteeseen. Nämä ovat seurausta muun muassa elimistön yrityksestä kompensoida hemodynaamiikkaa ja itse akuuttitilasta seuranneesta neurologisesta epätasapainotilasta. [Long, ym. 2017] aSAV:n ja NASAV:n kliinisessä kuvassa ja taudinkulussa havaitaan kuitenkin useita eri poikkeavuuksia. Etenkin PMSAV:n taudinkulku poikkeaa muista vuototyypeistä hyväennusteisuutensa vuoksi, kun taas NPMSAV -vuototyyppi muistuttaa kuolleisuuden ja ennusteensa puolesta enemmän aSAV:ta. NPMSAV -potilailla on myös suurempi riski komplikaatioille verrattuna PMSAV -potilaisiin. [Hui, ym. 2009] Vuototyypin lisäksi komplikaatioita ennustavia tekijöitä ovat tajunnantaso sairaalaan tullessa, potilaan ikä sekä veren kokonaismäärä varhaisvaiheen pään kuvantamistutkimuksessa. [Long, ym. 2017]

#### a. Vasospasmi

ASAV:n pelättyin ja yleisin toisasteinen komplikaatio on vasospasmi eli verisuonten supistuminen. Sen lisäksi tunnetuimpia komplikaatioita ovat muun muassa hydrokefalus eli vesipäisyys, aivoinfarktit sekä hengitystieinfektiot. [Karic, ym. 2016] Yleisimpinä komplikaatioina myös NASAV:ssa ovat vasospasmin kehittyminen, infektiot sekä vesipäisyys. Diabetes mellitus itsessään ei ole SAV:n riskitekijä, mutta tätä sairastavien potilaiden on havaittu kehittävän komplikaationa vasospasmiä muita enemmän. [Coelho, ym. 2016] NPMSAV -potilailla oireista vasospasmiä ilmenee diffuusissa vuodossa noin kolme kertaa enemmän kuin PMSAV:ssa. [Hui, ym. 2009] Vasospasmin tai

hydrokefaluksen kehittyminen itsessään lisäävät huonon ennusteen riskiä merkittävästi. Tutkimusten perusteella vasospasmi kehittyy noin 16-21 %:lle NASAV -potilaista. Näillä potilailla vuodon laajuus on suurempi eli Fisher -aste 3-4. [Tarkiainen, ym. 2023]

#### b. Hydrokefalus

Hydrokefalus eli vesipäisyys tarkoittaa tilaa, jossa perimesenkefaalisten aivoviemäreiden verenvuoto aiheuttaa tilaa vievän prosessin ja aivo-selkäydinnesteen normaali kierto täten häiriintyy. Vesipäisyyden tunnistaa pään kuvantamisessa havaittavista laajentuneista aivokammioista. Oireita ovat muun muassa päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, uneliaisuus ja poikkeava tajunta, ja ne kehittyvät vesipäisyydessä yhden vuorokauden sisällä vuodon alkamisesta. Itse oireista tajunnantason laskua PMSAV -potilailla ilmenee vain 3%. [Mensing, ym. 2018] Huin ym. (2009) tutkimuksessa akuuttivaiheen aivokammioavannetta eli likvorkierronhäiriön turvaamista tarvittiin NPMSAV -potilailla 41 %:lla tapauksista, kun taas PMSAV -potilailla vain noin 10 %. Diffuusissa vuodossa pysyvän suntin tarve oli noin 21%, perimesenkefaalisella vuototyypillä vastaavasti vain 0,6 %. [Hui, ym. 2009] Oireilevaa vesipäisyyttä voidaan harvemmin myös hoitaa toistetuilla lannepistoilla. [Mensing, ym. 2018] Vesipäisyyden ilmaantuvuus NPMSAV:ssa ilmenee lähteestä riippuen 50-75 %:lla potilaista, joka on merkittävästi PMSAV -vuototyypin lukemaa (10-12 %) suurempi. [Hui, ym. 2009][Tarkiainen, ym. 2023]

#### c. Infektiot

SAV -potilaiden sairaalahoidon aikana ilmenevistä infektioista yleisimpiä ovat keuhkokuume, virtsatieinfektiot, verenkierron infektio eli sepsis sekä bakteerimeningiitti/aivokammiotulehdus. [Wartenberg, ym. 2006][Frontera, ym. 2008] Tehohoidon ja kajoavan hoidon tarve lisää infektiokomplikaatioiden riskiä. Ulkoisen aivokammioavanteen tarve lisää kallonsisäisten infektioiden riskiä merkittävästi, [Fu, ym. 2022] kun taas intubaation tarve ja mekaaninen ventilaatio lisää keuhkokuumeen riskiä. Myös potilaan korkea ikä ja H&H -luokka altistavat komplikaatioille. Yksittäisen infektion on havaittu olevan yhteydessä huonoon ennusteeseen 3 kuukauden seurannassa, jonka vuoksi infektioiden diagnosointi ja hoito ovat erittäin tärkeitä. Mitä pidempi sairaalahoito- ja/tai tehohoitojakso potilaalla on taustalla, sitä suurempi todennäköisyys hänen on saada mikä tahansa infektiokomplikaatio. Infektioiden ilmeneminen myös ennustaa pidempää hoitojaksoa. [Wartenberg, ym. 2006][Frontera, ym. 2008]

#### d. Muut komplikaatiot

Keuhkopöhöä ja rytmihäiriöitä havaitaan 23-35% potilaista ensimmäisen 24 tunnin aikana ja neurologisia elimistön tasapainohäiriöitä ilmenee jopa 35% potilaista ensimmäisen vuorokauden aikana. Monet hoitotoimenpiteet keskittyvät juuri edellä mainittuihin komplikaatioihin ja niiden ennaltaehkäisemiseen. Käytännössä se merkitsee hengitysteiden aukipitämistä ja intubaatiovalmiutta, ICP:n monitorointia, kaasujenvaihdon ja ventilaation seurantaan, sekä rauhoittavan lääkityksen tarpeenarviota. Fysiologiset häiriöt ovat SAV -potilailla yleisiä ja näiden ilmeneminen itsessään tai yhdessä voivat pahentaa aivovaurion astetta. Näitä ovat muun muassa hyperglykeeminen tila, metabolinen asidoosi, troponiinipäästö, kuume, hypoksemia ja hypotalamus-aivolisäke -akselin toimintahäiriöt. Erään tutkimuksen perusteella uusintavuodon riski pienenee jopa 18% kun systolinen verenpaine(SBP) pidetään alle 100mmHg. Matalamman SBP:n seurauksena saattaa olla lisääntynyt infarktiriske. SBP alle 160mmHg on todennäköisesti turvallinen korkea verenpainetta sairastavilla potilailla, mutta tilan monitekijäisyyden vuoksi verenpaineesta tulee keskustella ja päättää neurologisen- ja neurokirurgisen tiimin kanssa. [Long, ym. 2017]

Sydänkomplikaatiot ovat myös yleisiä, noin 90% aSAV:n sairastavilla havaitaan poikkeava EKG. Vajaalla kolmanneksella havaitaan akuuttivaiheessa myös elektrolyyttitasapainon häiriöitä, joita voi seurata suolanhukkasyndrooma tai SIADH. [Petridis, ym. 2017]

Aivoinfarkti on myös merkittävä komplikaatio. [Lin, ym. 2012] Riippuen lähteestä, noin 67-85 % NPMSAV -potilaista saa ainakin yhden komplikaation hoitojakson aikana. PMSAV -potilaista noin 19 -48%:lle kehittyy ainakin yksi komplikaatio. [Coelho, ym. 2016][Lin, ym. 2012] Verrattuna aneurysmaattiseen SAV:n, komplikaatioita kuten aivokudoksen hapenpuutetta, ilmenee paljon vähemmän. NPMSAV -potilailla on vastaava tarve lyhyt- ja pitkäaikaisseurannassa ulkoiselle aivokammioavanteelle kuin aneurysmaattisissa vuodoissa. [Angermann, ym. 2022]

### 2.2.3. Hoito

Hoidon perusta PMSAV:ssa on oireenmukainen hoito. [Mensing, ym. 2018] ASAV:ssa suositellaan nimodipiinihoitoa aloitettavaksi mahdollisimman nopeasti kaikille potilaille myöhäisen aivoiskemian ja huonon ennusteen estämiseksi. [Samseethong, ym. 2018] Nimodipiinin käyttö PMSAV:n hoidossa ei ole vakiintunut puutteellisen tutkimustiedon vuoksi. Haughin ym. (2022) retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin nimodipiinin käytön ja komplikaatioiden syntymisen yhteyttä ja havaittiin, ettei nimodipiinin käytöllä ollut tilastollisesti merkittävää muutosta ennusteessa. PMSAV:ssa on tyypillisesti aSAV:ta

matalampi aivopaine ja vuoto voi olla laskimoperäinen, jolloin nimodipiinin kliininen vaste jää vähäiseksi. Toisaalta Kapadian ym. (2014) tutkimuksessa PMSAV -potilaita hoidettiin rutiininomaisesti nimodipiinillä, korkeintaan 14 vuorokautta vasteesta riippuen. Chenin ym. (2018) case report -tutkimuksessa kyseenalaistettiin nimodipiinihoidon tarpeellisuus matalan vasospasmiriskin ja korkean hypotensioriskin vuoksi esimerkiksi NASAV -potilailla.

Harvinaisissa tapauksissa vesipäisyys voi komplikaationa vaatia lannepistosta, tarvittaessa toistaen. [Mensing, ym. 2018] Yleisemmin aivo-selkäydinnestettä voidaan tyhjentää kammioiloista avanteella eli asentamalla katetri aivokammioon. Pitkittyntä vesipäisyyttä hoidetaan nesteen uudelleenohjauksella operatiivisesti suntilla. Vasospasmin hoitona käytetään laskimonsisäistä nimodipiiniä, pidetään yllä korkeampaa verenpainetta ja verivolyyymia ja verta ohentavaa terapiaa. Pitkittyneessä tilassa voidaan pohtia valtimonsisäistä nimodipiiniruisikutusta tai jatkuvaa infuusiota tai jopa valtimon pallolaajennukseen. Nykyisellään valtimonsisäinen verapamiili- tai papaveriini -infuusiot eivät ole enää käytössä. [Hui, ym. 2009][Dehdashti, ym. 2011] Mikäli vain mahdollista, antikoagulaatiolääkityksestä tulee pidättäytyä ensimmäisinä päivinä hengenvaarallisen uudelleenvuodon riskin vuoksi. [Mensing, ym. 2018] Reaktiivisen trombosytoosin osuutta komplikaatioiden etiologisena tekijänä on tutkittu vähän, mutta nykyisen tiedon mukaan merkittävää vaikutusta trombosyyttilukemilla ei ole havaittu. [Dubinski, ym. 2020] Uudelleenvuotoon ja myöhäiseen aivoiskemiaan kohdistuville hoidoille ei nähdä indikaatiota PMSAV:ssa tilan hyväennusteisuuden vuoksi. Alhaisen uusintavuotoriskin vuoksi rutiininomaiselle vuodelevolle ei ole tarvetta, toisin sanoen potilaan mobilisointi aloitetaan heti tilan sen salliessa. Yleisesti lyhyen aikavälin komplikaatiot ovat harvinaisia ja usein myös ohittuvia. [Mensing, ym. 2018]

#### 2.2.4. Ennuste

Vaikkakin aSAV:n kuolleisuus on laskussa oletettavasti tehostuneen hoidon ja potilaiden riskitekijöiden vähenemisen vuoksi, sairaalahoitoa edeltävä kuolleisuus on edelleen 15% ja 30 päivän kuolleisuus jopa 35%. [Tawk, ym. 2021] Toisin kuin aSAV:lla, naSAV:lla on hyvänlaatuinen taudinkulku ja erinomainen ennuste. Konservatiivinen linja on ollut päähoitona naSAV:ssa. Monilla alueilla sovelletaan aSAV hoitosuosituksia, joka tarkoittaa potilaan seurantaan tähän sopivassa tehovalvontayksikössä säännöllisin vitaalien ja laboratoriokokeiden seurannan kanssa, kunnes potilaan akuutit oireet ovat ohittuneet ja komplikaatoriski vähentynyt. [Hou ja Yu, 2022] Kaikilla SAV -potilailla tulee

akuuttivaiheessa moniammatillisella tehohoidolla keskittyä hengitysteiden ylläpitämiseen, peruselintoimintojen monitorointiin ja tarvittaessa tukihoidon antamiseen. Lisäksi oirehoito, kuten pahoinvoinnin, kuumeen ja kivunhoito on oleellista. Mahdollisten komplikaatioiden estämiseen ja hoitoon tulee olla myös valmius. Näihin lukeutuvat muun muassa kouristaminen, tajunnantason lasku ja hengitysteiden tukkeutuminen tai hengityslama. Useat fysiologiset häiriöt, kuten happoemästaseen häiriö, hyperglykemia ja troponiinin kohoaminen voivat itsessään lisätä kuolleisuutta ja heikentää ennustetta. Akuuttivaiheen tehohoidolla ja sen onnistumisella on suuri merkitys potilaan ennusteeseen, [Long, ym. 2017] ja näin ollen on olennaista hoitaa potilasta alkuvaiheessa tehohoito- tai tehovalvontaosastolla tilanteen sitä vaatiessa.

Varhaisvaiheen kliinisellä kuvalla on merkittävä vaikutus potilaan ennusteeseen. [Cánovas, ym. 2012] Potilaan ennustetta arvioidessa voidaan käyttää hyödyksi potilaan tajunnantaso ja varhaista neurologista tutkimusta luokituksineen. Nuoremmilla potilailla ennuste on yleisesti parempi ja vuodon määrä pään kuvantamistutkimuksessa korreloi huonon ennusteen kanssa. Lisäksi aikaiset komplikaatiot, kuten vasospasmit, epileptiset kohtaukset ja sydänkomplikaatiot ovat yhteydessä kuolleisuuteen. [Long, ym. 2017] DSA - tai toistetusta TT-tutkimuksesta voidaan pidättäytyä, edellyttäen että ensimmäinen TT-kuvantaminen on suoritettu kolmen päivän sisällä oireiden alkamisesta, kuvantamisessa havaittu PMSAV:lle tyypillinen vuotomalli ja verisuonikuvantamisen tulokset ovat puhtaat neuroradiologin arvioimana. [Mensing, ym. 2018]

NASAV:n seurantatutkimuksissa uudelleenvuodot ja kuolema ovat olleet epätodennäköisiä, [Hou ja Yu, 2022] mutta kuitenkin mahdollisia. [Hong, ym. 2017] Ennusteessa tulee ottaa huomioon naSAV -vuototyyppi: diffuusin vuodon sairastaneista noin joka neljäs potilas ei toivu takaisin itsenäiseen elämään, kun taas PMSAV -vuodon sairastaneista itsenäiseen elämään toipuu jopa 96,7%. [Hui, ym. 2009] PMSAV -potilailla sairaalahoitoaika on yleensä kahden ja neljän päivän välillä ja potilas kotiutetaan päänsäryn helpottaessa. Normaalin elinajanodotteen vuoksi pysyviä rajoitteita vakuutusyhtiöiden, lääkäreiden tai terveystalveluiden puolesta ei tule tehdä. [Mensing, ym. 2018] Linin ym. 2012 tutkimuksessa PMSAV -potilaiden jatkotutkimuksissa sisältäen verisuonikuvantamisen ja magneettikuvantamisen, tutkimukset eivät paljastaneet kirurgisesti hoitoa vaativia vaurioita, vaikka seurantakontrolleissa saatetaankin yleisesti havaita akuuttitilanteessa peittyneitä aneurysmia. NPMSAV ennuste joissain tutkimuksissa on vastaavanlainen kuin aneurysmaattisilla vuodoilla [Angermann, ym. 2022], mutta

useimmissa tutkimuksissa NPMSAV:n ennuste on aSAV:ta parempi. [Coelho, ym. 2016] Hunt & Hess(HH) -pisteitys peilaa aneurysmaattisen vuodon lisäksi hyvin NPMSAV:n ennustetta. [Angermann, ym. 2022] Lisäksi PMSAV -potilaat hyvillä HH -pisteillä ovat varsin hyväennusteisia koko sairaalahoidon ajan. [Hui, ym. 2009] On lisäksi huomattu, että Barrow Neurological Institute(BNI) pisteitystä voidaan käyttää aneurysmaattisen SAV:n lisäksi NPMSAV vasospasmiriskin arviointiin. [Walcott, ym. 2014]

Huonon ennusteen potilailla on yhtäläisinä riskitekijöinä yli 65 -vuoden ikä, vuodon laajuus vastaa Fisher -asteikon 3 luokkaa (Taulukko 1) sekä antikoagulaatiolääkityksen käyttö. Molempien naSAV -pääryhmien ennusteet olivat erinomaiset esiintyessä vähäisemmällä verimäärällä eli alle Fisher -asteikon 3 -vuodon laajuutta. [Konczalla, ym. 2016] NPMSAV -potilailla on tyypillisesti korkeammat Fisher -asteikon pisteet liittyen liittyen aggressiivisempaan taudinkulkuun sekä suurempaan vuotaneeseen verimäärään. Hoitoaika keskimäärin NPMSAV -potilailla on 21 päivää, kun taas perimesenkefaaliseen alueen rajoittuneella vuodolla 14 vuorokautta. Näin ollen myös terveydenhoidolliset kustannukset ovat NPMSAV -potilailla suuremmat. [Coelho, ym. 2016]

### 3. Tutkimuksen tavoite

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää nonaneurysmaattisen lukinkalvonalaisen vuodon (naSAV) aikaisia komplikaatioita ja vertailla näiden esiintymistä perimesenkefaalisten (PMSAV) ja non-perimesenkefaalisten (NPMSAV) alatyypin välillä. Erityisesti pyritään tunnistamaan tekijöitä, jotka vaikuttavat potilaiden kliiniseen tilaan, komplikaatioiden ilmenemiseen sekä ennusteeseen. Tutkimus perustuu Turun yliopistollisen keskussairaalan potilastietojärjestelmän asiakirjoihin vuodesta 2005 lähtien. Tällä tutkimuksella pyritään syventämään ymmärrystä eri alatyypin erityispiirteistä ja kliinisestä käytännöstä, tavoitteena parantaa diagnostiikkaa ja hoidon kohdentamista.

### 4. Aineisto ja menetelmät

#### 4.1. Aineisto ja kriteerit

Tämä retrospektiivinen tutkimus perustuu Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) potilasrekistereihin. Tarkastelussa olivat kaikki potilaat, jotka olivat käyneet aivoverisuonien

digitaalisessa subtraktioverisuonikuvantamisessa (DSA) vuosina 2003–2020.

Tutkimukseen sisällytettiin potilaat, joilla oli todettu lukinkalvonalainen vuoto, mutta ei aneurysmaa tai muuta osoitettavaa vaskulaarista poikkeavuutta kuuden suonen verisuonikuvantamisessa. Kokonaisuudessaan tutkimukseen valittiin 119 potilasta, joista 47 luokiteltiin perimesenkefaalisen naSAV:n (PMSAV) ryhmään ja 72 non-perimesenkefaalisen naSAV:n (NPMSAV) ryhmään perustuen akuuttitilan ensimmäisiin aivojen tietokonetomografiakuvantamisen (TT) tutkimustuloksiin.

#### 4.2. Muuttujat

Potilaiden kliiniset tiedot, mukaan lukien ikä, sukupuoli, komorbiditeetit (hypertensio, diabetes, dyslipidemia), tupakointi, alkoholinkäyttö sekä antikoagulaatio- ja antitromboottisten lääkkeiden käyttö, kerättiin sairauskertomuksista. Lisäksi kirjattiin Fisher -asteikko, Hunt & Hess -asteikko sekä World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS

) -pisteytys vuodon vaikeusasteen arvioimiseksi. Potilaiden sairaalahoitajakson aikana esiintyneet komplikaatiot, kuten vasospasmi, vesipäisyys, aivoinfarktit ja infektiot (keuhkokuume, virtsatieinfektio, bakteerimeningiitti), kirjattiin. Erityisesti arvioitiin ulkoisen aivokammioavanteen ja suntin tarve.

#### 4.3. Tilastollinen analyysi

Tilastolliset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics 27 -ohjelmistolla. Jatkuvan datan osalta ei-parametriselle datalle käytettiin Kruskal–Wallis-testiä ja normaalisti jakautuneelle datalle yksisuuntaista varianssianalyysiä. Kategoristen muuttujien vertailuun Fisherin tarkkaa testiä tai khiin-neliötestiä. Tilastollisesti merkitseväksi katsottiin p-arvo < 0,05.

Jatkuva data esitetään joko keskiarvona  $\pm$  keskihajonta (SD) tai mediaanina ja interkvartiilivälinä (IQR) riippuen sen jakaumasta. Puuttuvat tiedot suljettiin analyysistä pois.

WFNS- ja Hunt & Hess-luokitukset dikotomisoitiin kahteen ryhmään ”hyvä kliininen tila” (1-2) ja ”huono kliininen tila” (3-5)

Toipuminen dikotomisoitiin kahteen ryhmään; hyvä toipuminen (mRS 1-2) ja huono toipuminen (mRS 3-6).

### 5. Tulokset

	PMSAV (n=47)	NPMSAV (n=72)	p-value
Ikä vuosina, keskiarvo (SD)	55.3 (11.1)	59.6 (12.1)	0.045
Sukupuoli, nainen	20 (43%)	36 (50%)	0.457
Tyyppin 1 tai 2 diabetes mellitus	6 (13%)	8 (11%)	0.779
Korkea verenpaine	11 (23%)	26 (36%)	0.161
Dyslipidemia	9 (20%)	18 (25%)	0.654
Sepelvaltimotauti	1 (2%)	5 (7%)	0.401
Verenohennuslääkitys, antikoagulaatio tai antitrombootti	7 (15%)	19 (26%)	0.175
Tupakointitausta	12 (26%)	18 (25%)	1.0
Fisher -aste			<0.001
1	33 (70%)	6 (8%)	
2	12 (26%)	12 (17%)	
3	2 (4%)	9 (12%)	
4	0 (0%)	45 (63%)	
Hunt & Hess -aste			
1-2	47 (100%)	48 (68%)	<0.001
3-5	0 (0%)	23 (32%)	
WFNS			
1-2	44 (94%)	47 (66%)	<0.001
3-5	3 (6%)	24 (34%)	
Vasospasmi	6 (13%)	10 (14%)	1.0
Aivoinfarkti	5 (11%)	10 (14%)	0.779
Sairaalainfektiot			
Mikä tahansa bakteeri-infektio	8 (17%)	29 (40%)	0.009
Keuhkokuume	4 (9%)	14 (19%)	0.123
Aivokalvontulehdus	3 (6%)	17 (24%)	0.022
Virtsatietulehdus	1 (2%)	3 (4%)	1.0
Aivokammioavanne	2 (4%)	31 (43%)	<0.001
Suntti	0 (0%)	22 (31%)	<0.001
Tehohoitopäivät, mediaani (IQR)	0.5 (0-6)	0 (0-0)	<0.001
mRs -aste erikoissairaanhoidosta siirtyessä			
0-2	40 (87%)	42 (58%)	0.001
3-6	6 (13%)	30 (42%)	
Minne siirtynyt			
Koti	22 (47%)	11 (15%)	<0.001
Sairaala	25 (53%)	59 (82%)	
Kuollut	0 (0%)	2 (3%)	

Taulukko 3. PMSAV = perimesenkefaalinen nonneurysmaattinen lukinkalvonalainen vuoto. NPMSAV = non-perimesenkefaalinen nonneurysmaattinen lukinkalvonalainen vuoto. WFNS = Maailman neurokirurgien liiton -asteikko. IQR = kvartiiliväli. mRs = Modifioitu Rankin -asteikko.

### 5.1. Potilasprofiili

Analyysi osoitti, että PMSAV-potilaat olivat keskimäärin nuorempia (55,3 vuotta) verrattuna NPMSAV-potilaisiin (59,6 vuotta). Tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,045$ ). Ikäeron taustalla voi olla erilaisia altistavia tekijöitä, kuten verisuonistossa tapahtuvat ikääntymiseen liittyvät muutokset. Sukupuolijakaumassa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä.

## 5.2. Komorbiditeetit

Sekä diabetes, verenpainetauti että dyslipidemia esiintyivät molemmissa ryhmissä vastaavilla osuuksilla. Tiedossa olevan sepelvaltimotaudin välillä ei havaittu merkittävää eroa (PMSAV 2% ja NPMSAV 7%). Myöskään tupakoinnin tai antikoagulaatiolääkityksen käyttö ei poikennut merkittävästi ryhmien välillä. Tämä viittaa siihen, että komorbiditeeteilla on todennäköisesti samanlainen vaikutus molempien vuototyyppien kehitykseen, vaikka nämä voivat vaikuttaa potilaiden ennusteeseen yleisemmällä tasolla.

## 5.3. Kuvantamislöydökset ja luokitukset

PMSAV-potilailla vuoto rajoittui pääasiassa perimesenkefaalisiin alueisiin, ja näillä potilailla Fisher –asteikon luokka 1 oli yleisin (70%). Samaan aikaan NPMSAV-potilailla Fisher –asteikon luokka 4 oli merkittävästi yleisempi (63%). Tämä ero oli erittäin merkitsevä ( $p<0,001$ ). Hunt & Hess -luokituksessa kaikki PMSAV-potilaat olivat luokassa 1–2, kun taas NPMSAV-potilaista 32% kuului luokkiin 3–5 ( $p<0,001$ ). WFNS-luokituksessa vastaavanlaisia eroja havaittiin, mikä viittaa siihen, että NPMSAV-tyypissä potilaiden kliininen tila oli heikompi.

## 5.4. Komplikaatiot

Vasospasmit olivat molemmissa ryhmissä samankaltaisia (noin 14%), mutta infektioiden esiintyvyys oli huomattavasti korkeampi NPMSAV-ryhmässä. Esimerkiksi meningiittiä ilmeni 24 %:lla NPMSAV-potilaista, kun vastaava osuus PMSAV-potilailla oli vain 6% ( $p=0,022$ ). Aivokammioavanteen ja pysyvän suntin tarve oli myös yleisempi NPMSAV-potilailla ( $p<0,001$ ) osoittaen heidän suurempaa vesipäisyysriskiänsä.

## 5.5. Sairaalahoido ja kotiutus

PMSAV-potilailla oli keskimäärin vähemmän teho-osaston hoitopäiviä (mediaani 0,5 päivää, IQR 0–6) verrattuna NPMSAV-potilaisiin, joilla tehopäiviä kertyi enemmän ( $p<0,001$ ). Tästä voidaan päätellä, että NPMSAV-potilailla kliininen taudinkuva oli haastavampi ja hoidon tarve runsaampaa. Potilaiden toiminnallista palautumista

sairaalasta kotiutuessa arvioitiin modifioidulla Rankin-asteikolla (mRs). PMSAV-potilailla mRs 0–2 oli yleisempää (87% vs. 58%,  $p=0,001$ ), mikä kuvastaa parempaa toipumista verrattuna NPMSAV -potilaisiin. NPMSAV-potilailla mRs 3–6 oli yleisempi (42% vs. 13%), joka taas viittaa suurempaan jatkohoidon tarpeeseen ja heikompaan toimintakykyyn sairaalajakson lopussa.

PMSAV-potilaat kotiutuivat useammin suoraan sairaalahoitajakson jälkeen (47% vs. 15%,  $p<0,001$ ), ja näiden ennuste oli yleisesti parempi. NPMSAV-potilailla sairaalahoidon tarve oli pidempi, jonka lisäksi suurempi osa heistä siirtyi jatkohoitoon neurologisesta tai neurokirurgisesta yksiköstä. PMSAV-potilaista kukaan ei kuollut erikoissairaanhoidon hoitajakson aikana, NPMSAV potilaista kaksi menehtyi.

## 6. Pohdinta

### 6.1. Tutkimustulokset

Tämän tutkimuksen tulokset ovat linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa. Se korostaa merkittäviä eroja perimesenkefaalisten ja non-perimesenkefaalisten nonaneurysmaattisten lukinkalvonalaisten vuotojen välillä. PMSAV-ryhmän on todettu olevan ennusteeltaan suotuisampi, jonka lisäksi sen komplikaatoriski on NPMSAV -ryhmää pienempi. [Hui, ym. 2009][Mensing, ym. 2018] Tutkimuksemme vahvistavat väitettä, jonka perusteella NPMSAV on taudinkuvaltaan huomattavasti vakavampi tila verrattuna PMSAV:hen. NPMSAV -potilaiden kliininen tila tulovaiheessa ja sairaalahoitajakson lopussa on merkittävästi huonompi verrattuna PMSAV:hen, jonka lisäksi heillä havaittiin enemmän infektioita ja vesipäisyyttä, sekä tehohoitopäivien määrä on huomattavasti suurempi. Tämä tukee aikaisempia havaintoja siitä, että NPMSAV -potilaiden taudinkuva on aggressiivisempi ja komplikaatoriski on suurempi. [Coelho, ym. 2016][Lin, ym. 2012]

NPMSAV:n tilaa ja komplikaatioita voidaan osittain verrata aSAV -potilaisiin, toisin kuin PMSAV:n, jonka taudinkulku on huomattavasti hyvänlaatuisempi. Esimerkiksi infektioiden, aivokammioavanteen ja sunttihoidon tarve on NPMSAV-potilailla suurempi kuin PMSAV:ssa, mutta yleisesti matalampi kuin aSAV:ssa. [Angermann, ym. 2022] NPMSAV-potilaista 42 %:lla mRs -aste oli sairaalajakson loppuessa 3-6 välillä, mikä on merkittävästi suurempi kuin PMSAV:ssa mutta alhaisempi kuin aSAV:ssa, jossa vastaava luku on noin 50–70 %. [van Gijn ym. 2007][Petridis, ym. 2017] Samoin varhainen kuolleisuus NPMSAV:ssa oli 3 %, kun taas aSAV:ssa varhainen kuolleisuus voi nousta jopa 35 %:iin.

[Tawk, ym. 2021] Tämä tukee havaintoa siitä, että NPMSAV:n taudinkuva muistuttaa aSAV:ta ja sijoittuu ennusteellisesti PMSAV:n ja aSAV:n välimaastoon.

Tulovaiheen kliininen tila on tärkeä ennustetekijä SAV:ssa yleisesti, ja tämän tutkimuksen mukaan NPMSAV-potilaista 34 % kuului WFNS-luokkiin 3–5. ASAV:ssa vakavampi kliininen tila on vielä yleisempää, ja WFNS 3–5-luokiteltujen osuus voi nousta yli 50 %:iin. [Connolly ym. 2012] Tämä selittää osaltaan NPMSAV:n paremman ennusteen verrattuna aSAV -potilaisiin, mutta huonomman ennusteen kuin PMSAV -tyypissä, jonka vastaava lukema oli 6%.

## 6.2. Pohdinta

Tutkimuksen suurimpia vahvuuksia ovat sen kattava aineisto ja perusteellinen retrospektiivinen analyysi, joka kattaa yli 15 vuoden ajanjakson. Tämä antaa mahdollisuuden tarkastella pitkän aikavälin trendejä ja lisää yleistettävyyttä. Tutkimuksessa käytetyt menetelmämuodot mahdollistavat monipuolisen vertailun aiempaan kirjallisuuteen, joka osaltaan lisää potilasaineistosta saatujen tulosten arvoa. Diagnostisten kriteerien selkeä määrittely lisää luotettavuutta, ja tulosten kattavuus auttaa ymmärtämään komplikaatioiden yleisyyttä ja merkitystä eri alatyyppien välillä.

Tutkimuksen retrospektiivinen luonne saattaa altistaa useille virhelähteille, kuten tietojen epätarkkuudelle potilasasiakirjoissa ja diagnostisten menetelmien vaihtelulle ajanjakson aikana. Esimerkiksi kuvantamislaitteiden kehitys etenkin alkuvuosista saattaa vaikuttaa diagnostiikan tarkkuuteen. Myös inhimilliset erot voivat vaikuttaa diagnosointiin ja asiakirjoihin raportointiin hoitohenkilökunnan eri jäsenten välillä, joka saattaa myöhemmin aiheuttaa tulkinnanvaraisuutta. Pitkäaikaisseurannan puutteelliset arviot ja potilaskontaktit rajoittavat myös mahdollisuuksia todellisen ennusteen ja komplikaatioiden vaikutusten ymmärtämisestä. Potilaiden jatkohoitopaikoista saatu osin vajaanlainen potilastieto vähentää tutkimuksen vahvuutta potilaan toipumis- ja ennustetietojen puuttuessa. Tämä lisää haasteellisuutta pitkäaikaiskomplikaatioiden ja toimintakyvyn seurannassa. Potilaan ollessa ulkopaikkakunnalta myös esitiedot ja riskitekijät voivat olla virheellisiä tai vajaita, joka aiheuttaa epävakautta tutkimustuloksiin.

Potilasotannan rajallisuus voi vaikuttaa tulosten yleistettävyyteen. Vaikka aineisto kattaa pitkän aikajakson, NPMSAV on suhteellisen harvinainen sairaus, mikä voi vaikuttaa

tulosten tilastolliseen voimaan. Hoitokäytäntöjen kehitys vuosien aikana saattaa osaltaan vaikuttaa tuloksiin, erityisesti neurologisten potilaiden tehohoidon ja kuvantamismenetelmien parantuessa.

Tulevaisuudessa on tarve prospektiivisille lisätutkimuksille, jotka voivat selvittää lisää komplikaatioiden syy-seuraussuhteita. Etenkin NPMSAV:n korkeampi komplikaatoriski vaatii lisää huomiota hoitostrategioiden kehittämiseen, mitkä tekijät vaikuttavat korkeampaan komplikaatiomäärään ja kuinka näitä voidaan ehkäistä. Aiheellista on myös tarkentaa diagnostisia kriteereitä, jolloin naSAV-potilaiden alatyypin tunnistaminen helpottuisi jo akuuttihoiton vaiheessa. Lisäksi pitkäaikaisennusteeseen painottuvien tutkimusten tarpeellisuutta ei voida alleviivata riittävästi. NPMSAV -potilaiden kuntoutumista olisi hyvä tarkastella ja toimintakykyä seurata, jolloin mahdolliset yhteydet varhaiskomplikaatioiden, kuten vesipäisyyden sekä heikentyneen toimintakyvyn välillä selviäisivät. Tällöin akuuttitilan hoidon suuntaviivoja ja painotuksia voisi kehittää suuntaan, joka ottaa myös pitkäaikaisennusteen riskit huomioon.

### 6.3. Johtopäätökset

Tämä tutkimus vahvistaa väitettä, että PMSAV ja NPMSAV ovat kliinisesti erillisiä sairauksia, jotka vaativat erilaista hoito- ja seurantastrategiaa. PMSAV-potilaiden ennuste on suotuisampi ja heidän osaltansa voidaan turvallisesti noudattaa konservatiivisempaa hoitolinjaa, kun taas NPMSAV-potilailla kliininen vointi on usein huonompi ja komplikaatioiden määrä on suurempi. Myös pidempään sairaalahoitajaksoon tulee varautua. NPMSAV:n komplikaatiot ovat verrattavissa aSAV:n komplikaatioihin, mutta ennuste on aSAV:ta parempi. Potilaat ovat työikäisiä, mikä merkitsee yhteiskunnallisesti ja kustannuksellisesti merkittävää sairautta.

## 7. Lähteet

Aggarwal A, Dhandapani S, Praneeth K, Sodhi HBS, Pal SS, Gaudihalli S, Khandelwal N, Mukherjee KK, Tewari MK, Gupta SK, Mathuriya SN. Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018 Jan;41(1):241-247. doi: 10.1007/s10143-017-0843-y. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28299469.

Anderson C, Ni Mhurchu C, Scott D, Bennett D, Jamrozik K, Hankey G; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Triggers of subarachnoid hemorrhage: role of physical exertion, smoking, and alcohol in the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1771-6. doi: 10.1161/01.STR.0000077015.90334.A7. Epub 2003 May 29. PMID: 12775890.

Angermann M, Jablawi F, Angermann M, Conzen-Dilger C, Schubert GA, Höllig A, Veldeman M, Reich A, Hasan D, Ridwan H, Clusmann H, Wiesmann M, Nikoubashman O. Clinical Outcome and Prognostic Factors of Patients with Perimesencephalic and Nonperimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2022 Sep;165:e512-e519. doi: 10.1016/j.wneu.2022.06.086. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753679.

Bakker MK, Ruigrok YM. Genetics of Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2021 Aug;52(9):3004-3012. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032621. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34399582.

Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH; American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):994-1025. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.191395. Epub 2009 Jan 22. Erratum in: *Stroke*. 2009 Jul;40(7):e518. PMID: 19164800.

Bretz JS, Von Dincklage F, Woitzik J, Winkler MKL, Major S, Dreier JP, Bohner G, Scheel M. The Hijdra scale has significant prognostic value for the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol*. 2017 Sep;27(3):361-369. doi: 10.1007/s00062-016-0509-0. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27113903.

Cánovas D, Gil A, Jato M, de Miquel M, Rubio F. Clinical outcome of spontaneous non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 108 patients. *Eur J Neurol*. 2012 Mar;19(3):457-61. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03542.x. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21972883.

Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S, Pines JM, Sivilotti ML. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and

Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds. *Acad Emerg Med*. 2016 Sep;23(9):963-1003. doi: 10.1111/acem.12984. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27306497; PMCID: PMC5018921.

Chen CJ, Turnage C, Sokolowski JD, Kumar JS, Kalani MY, Park MS. Dangers of outpatient nimodipine use after spontaneous subarachnoid hemorrhage in accordance with the Comprehensive Stroke Center guidelines. *J Clin Neurosci*. 2018 Jun;52:151-152. doi: 10.1016/j.jocn.2018.04.002. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29656002.

Clinical features of patients who died within 24 h after admission to a stroke care center - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:

[https://www.researchgate.net/figure/WFNS-grading-scale-for-SAH\\_tbl1\\_309874211](https://www.researchgate.net/figure/WFNS-grading-scale-for-SAH_tbl1_309874211)  
[accessed 2 Dec, 2023]

Coelho LG, Costa JM, Silva EI. Non-aneurysmal spontaneous subarachnoid hemorrhage: perimesencephalic versus non-perimesencephalic. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016 Jun;28(2):141-6. doi: 10.5935/0103-507X.20160028. PMID: 27410409; PMCID: PMC4943051

Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. 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. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839. Epub 2012 May 3. PMID: 22556195.

Dehdashti AR, Binaghi S, Uske A, Regli L. Intraarterial nimodipine for the treatment of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Neurol India*. 2011 Nov-Dec;59(6):810-6. doi: 10.4103/0028-3886.91356. PMID: 22234190.

D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015 Jul;27(3):222-40. doi: 10.1097/ANA.000000000000130. PMID: 25272066; PMCID: PMC4463029.

Dubinski D, Won SY, Behmanesh B, Brawanski N, Seifert V, Senft C, Konczalla J. Reactive Thrombocytosis in Non-aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020 Sep;81(5):412-417. doi: 10.1055/s-0040-1709167. Epub 2020 May 21. PMID: 32438417.

Fu P, Zhang Y, Zhang J, Hu J, Sun Y. Prediction of Intracranial Infection in Patients under External Ventricular Drainage and Neurological Intensive Care: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2022 Jul 8;11(14):3973. doi: 10.3390/jcm11143973. PMID: 35887741; PMCID: PMC9317602.

Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008 Jan;62(1):80-7; discussion 87. doi: 10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA. PMID: 18300894.

Haugh JP, Turkalp Z, Sivam H, Gatt S, Kaliaperumal C. Treatment and outcomes of non-aneurysmal perimesencephalic subarachnoid haemorrhage: A 5 year retrospective study in a tertiary care centre. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Nov;222:107448. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107448. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36179654.

Hong Y, Fang Y, Chen T, Zhang J. Recurrent Perimesencephalic Nonaneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2017 Nov;107:877-880. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.079. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28843756.

Hou K, Yu J. Current status of perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2022 Sep 1;13:960702. doi: 10.3389/fneur.2022.960702. PMID: 36119687; PMCID: PMC9475169.

Hui FK, Tumialán LM, Tanaka T, Cawley CM, Zhang YJ. Clinical differences between angiographically negative, diffuse subarachnoid hemorrhage and perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):64-70. doi: 10.1007/s12028-009-9203-2. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19277905.

Karic T, Røe C, Nordenmark TH, Becker F, Sorteberg W, Sorteberg A. Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017 Feb;126(2):518-526. doi: 10.3171/2015.12.JNS151744. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27058204.

Kapadia A, Schweizer TA, Spears J, Cusimano M, Macdonald RL. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: diagnosis, pathophysiology, clinical characteristics, and long-term outcome. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6):1131-43. doi: 10.1016/j.wneu.2014.07.006. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25003696.

Kim YW, Lawson MF, Hoh BL. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Aug;14(4):328-34. doi: 10.1007/s11883-012-0256-x. PMID: 22638876.

Konczalla J, Kashefiolasl S, Brawanski N, Senft C, Seifert V, Platz J. Increasing numbers of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage in the last 15 years: antithrombotic medication as reason and prognostic factor? *J Neurosurg.* 2016 Jun;124(6):1731-7. doi: 10.3171/2015.5.JNS15161. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26566212.

Kong Y, Zhang JH, Qin X. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: risk factors, clinical presentations, and outcome. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):197-201. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1\_34. PMID: 21116939.

Lai PMR, Ng I, Gormley WB, Patel NJ, Frerichs KU, Aziz-Sultan MA, Du R. Familial Predisposition and Differences in Radiographic Patterns in Spontaneous Nonaneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2021 Jan 13;88(2):413-419. doi: 10.1093/neuros/nyaa396. PMID: 33017030.

Laukka D, Kivelev J, Rautio R, Kuhmonen J, Sinisalo M, Rinne J, Rahi M. Physical exertion as a risk factor for perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Brain Behav.* 2022 Sep;12(9):e2756. doi: 10.1002/brb3.2756. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36050910; PMCID: PMC9480904.

Lin N, Zenonos G, Kim AH, Nalbach SV, Du R, Frerichs KU, Friedlander RM, Gormley WB. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: relationship between bleeding pattern and clinical outcome. *Neurocrit Care.* 2012 Jun;16(3):389-98. doi: 10.1007/s12028-012-9680-6. PMID: 22350856.

Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am.* 2017 Nov;35(4):803-824. doi: 10.1016/j.emc.2017.07.001. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28987430.

Long-term neuropsychological outcome following subarachnoid haemorrhage or traumatic brain injury : relationship with clinical indices and apolipoprotein E genotype. - Scientific

Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/2-Fisher-Grading-Scale\\_tbl2\\_35720534](https://www.researchgate.net/figure/2-Fisher-Grading-Scale_tbl2_35720534) [accessed 2 Dec, 2023]

Marazzi TBM, Mendes PV. Updates on aneurysmal subarachnoid hemorrhage: is there anything really new? *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5 Suppl 1):80-87. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S101. PMID: 35976291; PMCID: PMC9491434.

McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med*. 2010 Apr;17(4):444-51. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00694.x. PMID: 20370785.

Mensing LA, Vergouwen MDI, Laban KG, Ruigrok YM, Velthuis BK, Algra A, Rinkel GJE. Perimesencephalic Hemorrhage: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Presumed Cause, Clinical Course, and Outcome. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1363-1370. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019843. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29695465.

Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5. PMID: 16139655.

Mortazavi ZS, Zandifar A, Ub Kim JD, Tierradentro-García LO, Shakarami M, Zamharir FD, Hadipour M, Oustad M, Shafiei E, Tara SZ, Shirani P, Asadi H, Vossough A, Saadatnia M. Re-Evaluating Risk Factors, Incidence, and Outcome of Aneurysmal and Non-Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2023 Jul;175:e492-e504. doi: 10.1016/j.wneu.2023.03.131. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37024083.

Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, Mocco J, Macdonald RL. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res*. 2021 Jun;12(3):428-446. doi: 10.1007/s12975-020-00867-0. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33078345.

Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar 31;114(13):226-236. doi: 10.3238/arztebl.2017.0226. PMID: 28434443; PMCID: PMC5624452.

Pontes FGB, da Silva EM, Baptista-Silva JC, Vasconcelos V. Treatments for unruptured intracranial aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 10;5(5):CD013312. doi: 10.1002/14651858.CD013312.pub2. PMID: 33971026; PMCID: PMC8109849.

Rinkel, G. J. , Wijdicks, E. F. , Vermeulen, M. , Ramos, L. M. P. , anghe, H. L. J. T. , Hasan, D. , Meiners, L. C. , & Gijn, J. v. (1991). Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 12(5), 829–834. PMID: 1950905; PMCID: PMC8333493.

Rouchaud A, Lehman VT, Murad MH, Burrows A, Cloft HJ, Lindell EP, Kallmes DF, Brinjikji W. Nonaneurysmal Perimesencephalic Hemorrhage Is Associated with Deep Cerebral Venous Drainage Anomalies: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Sep;37(9):1657-63. doi: 10.3174/ajnr.A4806. Epub 2016 May 12. PMID: 27173362; PMCID: PMC7984705.

Samseethong T, Suansanae T, Veerasarn K, Liengudom A, Suthisisang C. Impact of Early Versus Late Intravenous Followed by Oral Nimodipine Treatment on the Occurrence of Delayed Cerebral Ischemia Among Patients With Aneurysm Subarachnoid Hemorrhage. *Ann Pharmacother*. 2018 Nov;52(11):1061-1069. doi: 10.1177/1060028018778751. Epub 2018 May 22. PMID: 29783859.

Tawk RG, Hasan TF, D'Souza CE, Peel JB, Freeman WD. Diagnosis and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul;96(7):1970-2000. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.005. Epub 2021 May

Tarkiainen J, Hovi V, Pyysalo L, Ronkainen A, Frösen J. The clinical course and outcomes of non-aneurysmal subarachnoid hemorrhages in a single-center retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Oct;165(10):2843-2853. doi: 10.1007/s00701-023-05767-4. Epub 2023 Sep 2. Erratum in: *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Dec;165(12):3707. doi: 10.1007/s00701-023-05834-w. PMID: 37659045; PMCID: PMC10542109. PMID: 33992453.

Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001 Sep;49(3):607-12; discussion 612-3. doi: 10.1097/00006123-200109000-00014. PMID: 11523670.

van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):306-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6. PMID: 17258671.

Vlak, M. H. , Rinkel, G. J. , Greebe, P. , van der Bom, J. G. , & Algra, A. (2011). Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: A case-crossover study. *Stroke; A Journal of Cerebral Circulation* , 42(7), 1878–1882.

Walcott BP, Stapleton CJ, Koch MJ, Ogilvy CS. Diffuse patterns of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage originating from the Basal cisterns have predictable vasospasm rates similar to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Apr;24(4):795-801. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.011. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680661.

Wang MD, Fu QH, Song MJ, Ma WB, Zhang JH, Wang ZX. Novel Subgroups in Subarachnoid Hemorrhage and Their Association With Outcomes-A Systematic Review and Meta-Regression. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jan 11;12:573454. doi: 10.3389/fnagi.2020.573454. PMID: 33505300; PMCID: PMC7829354.

Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Apr;12(2):78-84. doi: 10.1097/01.ccx.0000216571.80944.65. PMID: 16543780.