



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Evelina Butkevičiūtė, VI kursas, 3 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Smegenų mirties išsivystymo ankstyvieji prognostiniai veiksniai

Early Prognostic Factors for the Development of Brain Death

Darbo vadovas

Prof. Dr. Mindaugas Šerpytis

Klinikos vadovė

Prof. Dr. (HP) Jūratė Šipylaitė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: evelina.butkeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS.....	3
2. SANTRAUKA	4
3. SUMMARY	5
4. RAKTAŽODŽIAI	6
5. ĮVADAS	6
5.1. Darbo tikslas	7
5.2. Darbo uždaviniai	7
6. LITERATŪROS APŽVALGA	8
6.1. Literatūros šaltinių atranka	8
6.2. Etiologija.....	8
6.3. Patofiziologija	8
6.4. Klinikinės prognostinės skalės ir radiologiniai prognostiniai rodikliai.....	9
6.5. Laboratoriniai rodikliai	13
7. METODAI.....	15
7.1. Tyrimo tipas, imties sudarymas	15
7.2. Tiriamųjų įtraukimo kriterijai.....	15
7.3. Tiriamųjų neįtraukimo kriterijai.....	16
7.4. Bioetikos komiteto leidimas.....	16
7.5. Tyrimo metodai	16
8. TYRIMO REZULTATAI	18
8.1. Mirštamumo analizė.....	19
8.1.1. Demografinių ir klinikinių rodiklių ryšys su mirštamumu	19
8.1.2. Laboratorinių rodiklių ryšys su mirštamumu	20
8.1.3. Radiologinių rodiklių ryšys su mirštamumu	21
8.2. Blogos baigties analizė.....	22
8.2.1. Demografinių ir klinikinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi.....	22
8.2.2. Laboratorinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi	23
8.2.3. Radiologinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi	24
8.3. Komplikacijų analizė	26
8.3.1. Laboratorinių rodiklių sąsajos su vazospazmu	26
8.3.2. Laboratorinių rodiklių sąsajos su vėlyvąja smegenų išemija.....	27
8.4. GOS balo ir prognostinių rodiklių koreliacinė analizė.....	28
8.4.1. Intervalinių rodiklių koreliacija su GOS.....	28
8.4.2. Ordinalių rodiklių koreliacija su GOS	29
9. DISKUSIJA	31

10.	IŠVADOS	33
11.	PADĖKA.....	33
12.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	33

1. SANTRUMPOS

1. SAH – subarachnoidinė hemoragija
2. aSAH – aneurizminė subarachnoidinė hemoragija
3. AKS – arterinis kraujo spaudimas
4. CRB – C-reaktyvusis baltymas
5. Glu – gliukozė
6. Lac – laktatas
7. Hb – hemoglobinas
8. Na – natris
9. PLT - trombocitai
10. IA – intrakranijinė aneurizma
11. IKS – intrakranijinis spaudimas
12. SV – smegenų vazospazmas
13. VSI – vėlyvoji smegenų išemija
14. KT – kompiuterinė tomografija
15. KTA – kompiuterinės tomografijos angiografija
16. FS – Fišerio skalė
17. mFS – modifikuota Fišerio skalė
18. ICH – intracerebrinė hemoragija
19. IVH – intraventrikulinė hemoragija
20. SUAS – sisteminis uždegiminio atsako sindromas (angl. – systemic inflammatory response syndrome)
21. ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
22. KD – kvėpavimo dažnis
23. GKS – Glasgow komos skalė
24. GOS – Glasgow išiečių skalė (angl. Glasgow outcome scale)
25. GOSE – išplėstinė Glasgow išiečių skalė (angl. Glasgow outcome scale extended)

2. SANTRAUKA

Įvadas. Aneurizminė subarachnoidinė hemoragija yra gyvybei pavojinga būklė, pasireiškianti itin dideliu mirtingumu ir ilgalaikiu neįgalumu. Šio tyrimo tikslas yra nustatyti veiksnius, leidžiančius anksti prognozuoti ligonių, patyrusių intrakranijinės aneurizmos plyšimą, išėitis.

Metodai. Atlikta retrospektyvinė 2021 rugsėjį – 2022 gruodį Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose dėl aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos gydytų pacientų duomenų analizė. Iš pacientų ligos istorijų buvo surinkti duomenys apie paciento amžių, lytį, laiką nuo aneurizmos plyšimo iki ligoninės ir nuo priėmimo iki neurochirurginės operacijos, taikytą gydymą, pirmos dienos laboratorinių tyrimų (hemoglobino, leukocitų, trombocitų, C-reaktyviojo baltymo, natrio, gliukozės, laktato, d-dimerų) rezultatus, neuroradiologinių tyrimų duomenys - aneurizmos dydis, lokalizacija, subarachnoidinės hemoragijos apimtis, radiologinis vazospazmas, vėlyvoji smegenų išemija, smegenų edema, modifikuotos Fišerio skalės, Glasgow komos skalės ir Glasgow išėičių skalės balai. Buvo analizuotos dvi išėitys – pirminė išėitis (mirtis) ir antrinė išėitis (bloga baigtis) ir jų sąsaja su aukščiau minėtais rodikliais, taip pat analizuota laboratorinių rodiklių sąsaja su komplikacijų išsivystymu bei atlikta koreliacijų analizė pasitelkiant statistinės duomenų analizės metodus. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Tyrime dalyvavo 25 pacientai (iš kurių 64% moterų), kurių amžiaus vidurkis - $57,32 \pm 14,22$ m. Atlikus mirštamumo analizę nustatyta, kad pirmos paros gliukozės koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė mirusiųjų grupėje ($10,42 \pm 1,76$ mmol/L) lyginant su išgyvenusiujų grupe ($7,65 \pm 1,83$ mmol/L), $p = 0,006$. Nustatyta, kad tam tikros vietos, kuriose išsiliejo kraujas po aneurizmos plyšimo, buvo statistiškai reikšmingai susijusios su mirštamumu – keturkalnio sritis ($p = 0,023$), velum interpositum cisterna ($p = 0,015$), viršutinė smegenėlių cisterna ($p = 0,031$) bei konveksitalinis subarachnoidinis tarpas dešinėje pusėje ($p = 0,02$). Atlikus blogos baigties analizę nustatytas stiprus ryšys tarp blogos baigties ir radiologinio vazospazmo išsivystymo ($p = 0,003$; ypač esant dviejų ir daugiau arterijų spazmui – $p = 0,0198$) bei vėlyvosios smegenų išemijos išsivystymo ($p = 0,0002$). Nustatyta, kad C-reaktyviojo baltymo koncentracija buvo statistiškai reikšmingai susijusi tiek su smegenų vazospazmo ($p = 0,021$), tiek su vėlyvosios smegenų išemijos ($p = 0,018$) išsivystymu. Ieškant koreliacijų nustatyta teigiama Glasgow išėičių skalės koreliacija su Glasgow komos skalės įverčiu priėmimo metu ($p = 0,031$), neigiama koreliacija su modifikuotos Fišerio skalės balu ($p = 0,032$) ir neigiama koreliacija su supratentorinės/peritentorinės cisternos dydžiu ($p = 0,027$).

Išvados. Tirtoje pacientų imtyje išeitys po aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos tiesiogiai priklauso nuo Glasgow komos skalės, modifikuotos Fišerio skalės balų bei kraujavimo lokalizacijos. Su bloga klinike baigtimi stiprų ryšį turi išsivystęs smegenų vazospazmas ir vėlyvoji smegenų išemija, kurių išsivystymas gali būti susijęs su padidėjusia C-reaktyviojo baltymo koncentracija pirmąją parą.

3. SUMMARY

Introduction. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a life-threatening condition associated with extremely high mortality and long-term disability. The aim of this study is to identify factors that allow early prediction of outcome in patients who have a ruptured intracranial aneurysm.

Methods. A retrospective analysis was performed using data from patients treated for aneurysmal subarachnoid hemorrhage at Vilnius University Hospital Santaros Clinics from September 2021 to December 2022. The following data was collected from patients' medical histories: patient's age, gender, time from aneurysm rupture to admission and from admission to neurosurgical operation, what treatment was used, first day's results of laboratory tests (hemoglobin, platelets, C-reactive protein, sodium, glucose, lactate, d-dimers), radiological imaging data – aneurysm size, localization, subarachnoid hemorrhage extent, radiological vasospasm, delayed cerebral ischemia, cerebral edema, modified Fisher Scale, Glasgow Coma Scale and Glasgow outcome scale scores. Two outcomes were analyzed – the primary outcome (death) and the secondary outcome (poor outcome) and their association with the above-mentioned indicators. Also, the association of laboratory markers with the development of complications was analysed and correlation analysis was performed using statistical data analysis methods. Results were considered statistically significant when p was < 0.05 .

Results. The study included 25 patients (64% women), with a mean age of 57.32 ± 14.22 years. The mortality analysis showed that the glucose concentration on the first day was statistically significantly higher in the deceased patients' group (10.42 ± 1.76 mmol/L) compared to the group of survivors (7.65 ± 1.83 mmol/L), $p = 0.006$. It was found that certain localizations of bleeding after aneurysm rupture were significantly associated with mortality – the quadrigeminal area ($p = 0.023$), cistern of velum interpositum ($p = 0.015$), superior cerebellar cistern ($p = 0.031$) and the convexity subarachnoid space on the right side ($p = 0.02$). A strong connection was found between poor outcome and the development of radiological vasospasm ($p = 0.003$; especially if there was a spasm of two or more arteries – $p = 0.0198$) and the development of delayed cerebral ischemia ($p =$

0.0002). It was found that the concentration of C-reactive protein was statistically significantly associated with the development of both cerebral vasospasm ($p = 0.021$) and delayed cerebral ischemia ($p = 0.018$). Also, there was a positive correlation of Glasgow Outcome Scale with the Glasgow Coma Scale ($p = 0.031$), a negative correlation with the modified Fisher Scale ($p = 0.032$) and a negative correlation with subarachnoid hemorrhage cistern size ($p = 0.027$).

Conclusion. The outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the studied patient sample directly depends on Glasgow Coma Scale and modified Fisher Scale scores and the location of the bleeding. The development of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia is associated with poor clinical outcome. C-reactive protein concentration on the first day could predict the development of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia.

4. RAKTAŽODŽIAI

Aneurizminė subarahnoidinė hemoragija (angl. – aneurysmal subarachnoid hemorrhage), prognostiniai veiksniai (angl. – prognostic factors), smegenų vazospazmas (angl. – cerebral vasospasm), vėlyvoji smegenų išemija (angl. – delayed cerebral ischemia).

5. ĮVADAS

Aneurizminė subarahnoidinė hemoragija (aSAH) yra gyvybei pavojinga būklė, kurios metu plyšusios smegenų kraujagyslės sukelia kraujavimą į subarahnoidinį tarpą, kuriame išsiliejęs kraujas susimaišo su cerebrospinaliniu skysčiu (1). Aneurizminės subarahnoidinės hemoragijos pasireiškia neproporcingai dideliu mirtingumu ir ilgalaikiu neįgalumu. Kasmet pasaulyje skaičiuojama apie 770 000 SAH atvejų (2). Tai yra itin sunki būklė su dideliu ankstyvu mirtingumu – iki 26% pacientų miršta nepasiekę ligoninės arba būdami priėmimo – skubios pagalbos skyriuje. Rizika didėja su amžiumi, ypač moterims, – 70 - 75 metų amžiaus grupėje SAH atvejų yra daugiausia (3).

Lyginant su ankstesniais metais SAH paplitimas mažėja. Nuo 1980 iki 2010 metų sumažėjo 40%, tačiau skirtingose šalyse šis procentas skiriasi dėl amžiaus, lyties, hipertenzijos ir rūkymo paplitimo (3,4). Manoma, kad SAH paplitimas sumažėjo dėl geresnės AKS kontrolės ir rūkymo

paplitimo sumažėjimo, nes tai yra dideli rizikos faktoriai, taip pat galimai dėl neplyšusių intrakranijinių aneurizmų prevencinio gydymo (4).

Pastaraisiais metais daugėja duomenų apie laboratorinių rodiklių svarbą siekiant anksčiau numatyti komplikacijų po aSAH išsivystymą. Nustatyta, kad CRB padidėjimas, trombocitų kiekio pokyčiai, taip pat laktato, gliukozės, d-dimerų koncentracijos padidėjimas yra susiję su blogesnėmis išeitimis po aSAH (5–7). Radiologiniai rodikliai, tokie kaip kraujo kiekis pagal modifikuotą Fišerio skalę, intraventrikulinis ar intracerebrinis kraujavimas bei smegenų edemos požymiai, taip pat turi svarbią prognostinę reikšmę (8). Tačiau ankstyvieji mirties po aSAH prognostiniai veiksniai dar yra nepakankamai ištirti.

Nepaisant aSAH paplitimo mažėjimo, dideli mirtingumo rodikliai, taip pat ilgalaikis nedarbingumas ir ligotumas tarp išgyvenusiųjų neigiamai veikia gyvenimo kokybę ir reikalauja geresnio ištirimo ir gydymo. Mirties po aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos ankstyvųjų prognostinių veiksnių nustatymas ir ankstyvas kompleksinis vertinimas, apimantis klinikinius, radiologinius ir laboratorinius duomenis, gali pagerinti pacientų triažą, prognozės tikslumą, individualizuoti gydymą ir sumažinti komplikacijų riziką. Šio tyrimo metu bus siekiama išsiaiškinti, ar yra ankstyvų rodiklių sąsaja su mirtimi ir bloga išeitimi, atliekant pacientų, patyrusių subarachnoidinę hemoragiją po intrakranijinės aneurizmos plyšimo, klinikinių duomenų retrospektyvinę analizę.

5.1. Darbo tikslas

Nustatyti veiksnius, leidžiančius anksti prognozuoti ligonių, patyrusių intrakranijinės aneurizmos plyšimą, išeitis.

5.2. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti, ar yra demografinių duomenų bei klinikinių veiksnių įtaka mirties išsivystymui ir blogai baigčiai.
2. Įvertinti, ar neuroradiologinių tyrimų (kompiuterinės tomografijos ir kompiuterinės tomografijos angiografijos) duomenys turi prognostinę vertę mirties išsivystymui ir blogai baigčiai.

3. Įvertinti, ar laboratorinių tyrimų rodikliai turi prognostinę vertę mirties išsivystymui ir blogai baigčiai.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1. Literatūros šaltinių atranka

Literatūros šaltinių ieškota PubMed, ScienceDirect internetinėse svetainėse. Atrinkti šaltiniai yra ne senesni nei 10 metų, parašyti anglų kalba. Šaltinių paieškai buvo naudoti šie raktažodžiai: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, early prognostic factors, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia.

6.2. Etiologija

Pagal etiologiją SAH gali būti netrauminė ir trauminė. Netrauminės SAH apie 85% atvejų būna dėl aneurizmos plyšimo, o likusiems 15% pacientų kraujavimo mechanizmas dažnai lieka nenustatytas (9). Aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos pasireiškia neproporcingai dideliu mirtingumu ir ilgalaikiu neįgalumu net nepaisant gydymo pažangos (2). Intrakranijinių aneurizmų paplitimas populiacijoje yra iki 3% (10). Aneurizmos įprastai susidaro intrakranijinių arterijų išsišakojimuose, kur hemodinaminis stresas silpnina arterijos sienelę. IA atsiradimo rizika padidėja asmenims, turintiems šeiminę anamnezę (kai bent vienam pirmos eilės giminaičiui buvo diagnozuota intrakranijinė aneurizma, jei diagnozuota dviems ar daugiau – rizika dar padidėja), taip pat asmenims, sergantiems tam tikromis jungiamojo audinio ligomis (pavyzdžiui, Ehlers-Danlos sindromu) ir sergantiems policistine inkstų liga. IA plyšimo rizika didesnė juodaodžių rasei, ispanų etninei grupei, taip pat turint hipertenziją, rūkant, piktnaudžiaujant alkoholiu, vartojant simpatomimetinius vaistus ir jei aneurizma didesnė nei 7 mm (2,8).

6.3. Patofiziologija

Aneurizminės SAH patofiziologija yra sudėtinga ir apima tiek pirminius, tiek antrinius smegenų pažeidimo mechanizmus. Pirminis smegenų pažeidimas aSAH metu atsiranda dėl staigaus

intrakranijinio spaudimo padidėjimo plyšus aneurizmai, smegenų edemos ir sutrikusios perfuzijos. Kraujas kaupiasi po voratinkliniu dangalu, kol plyšimo vietoje IKS susilygina su AKS ir kraujavimas sustoja susidarant trombui (8,11–13). Vėliau vystosi antriniai pažeidimo mechanizmai – smegenų vazospazmas, vėlyvoji smegenų išemija bei uždegiminis atsakas. Subarachnoidinė hemoragija gali sukelti sisteminio uždegiminio atsako sindromą (SUAS) (angl. – systemic inflammatory response syndrome (SIRS), kuris apima sudėtingus uždegimo, krešėjimo, endotelio ląstelių aktyvacijos ir disfunkcijos mechanizmus. (14). Kliniškai SUAS nustatoma, kai yra du ir daugiau šių požymių: temperatūra <36 arba >38 °C, tachikardija ($\dot{S}SD >90$ k/min.), tachipnėja (KD >20 k/min.) ir leukocitų kiekio pokyčiai (<4 arba $>12 \times 10^9/L$). SUAS metu į sisteminę kraujotaką išsiskiria dideli kiekiai citokinų (IL-1, IL-6, TNF- α), kurie sukelia uždegiminę reakciją. Taip pat aktyvuojama komplemento sistema, kuri prisideda prie smegenų edemos vystymosi bei paveikia hemoencefalinio barjero vientisumą. Sisteminis uždegimas sukelia ir nepakankamą audinių perfuziją, mikrotrombozę (14,15). Smegenų vazospazmas (SV) – tai taip pat SAH būdingas reiškinys, kurio metu dėl yrančio kraujo subarachnoidiniame tarpe sąveikos su smegenimis sukeliami intrakranijinių arterijų spazmai, neleidžiantys vykti smegenų ląstelių mitybai (16,17). Smegenų vazospazmas atsiranda iki 70% pacientų, o klinikiniai simptomai – beveik pusei pacientų. SV dažniausiai pasireiškia 3-14 dieną po SAH maždaug dviem trečdaliams pacientų (18). Rizika SV išsivystymui išlieka iki 21 dienos po aSAH (19). Dviem trečdaliams šių pacientų dėl SV ir kitų komplikacijų gali atsirasti vėlyvoji smegenų išemija (VSI), kuri yra viena iš svarbiausių blogos neurologinės baigties priežasčių nepaisant agresyvaus gydymo. VSI taip pat dažniausiai pasireiškia 3-14 dieną po kraujo išsiliejimo plyšus aneurizmai ir gali sukelti uždelstą arba antrinį neurologinį pablogėjimą (pavyzdžiui, naujus židinius neurologinius požymius ir/arba sąmonės būklės blogėjimą). VSI nustatoma tik atmetus kitas galimas neurologinės būklės blogėjimo priežastis, pavyzdžiui, infekciją, traukulius, galvos smegenų vandenę (hidrocefaliją) ir kt. (17,20). Šios komplikacijos po spontaninės aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos reikšmingai prisideda prie neurologinės būklės blogėjimo, gali lemti tolesnį smegenų edemos progresavimą ir smegenų strigimą arba visišką kraujotakos nutrūkimą ir smegenų audinio aseptinę nekrozę (12,21). Šie procesai dažnai nulemia nepalankią ligos eigą ir gali baigtis mirtimi.

6.4. Klinikinės prognostinės skalės ir radiologiniai prognostiniai rodikliai

Ankstyvai prognozei po aSAH vertinti naudojamos klinikinės ir radiologinės skalės. Pacientui patekus į ligoninę jo neurologinė būklė įvertinama pagal Glasgow komos skalę (GKS) (1 lentelė).

Pagal ją pacientus galima skirstyti į tris grupes: 15-13 balų – patenkinama būklė, 12-9 balai – vidutinio sunkumo būklė, 8-3 balai – sunki būklė (koma). Nuo 8 balų būklė laikoma kritine ir gali reikalausti intubacijos (22).

1 lentelė. Glasgow komos skalė (22)

Akių atmerkimas	Spontaninis	4
	Girdint žodinę komandą	3
	Jaučiant skausmą	2
	Nėra	1
Žodinis atsakas	Kalba, orientuotas	5
	Kalba, pasimetęs	4
	Netinkami žodžiai	3
	Neaiškūs garsai	2
	Nėra	1
Motorinis atsakas	Klauso komandos	6
	Lokalizuoja skausmą	5
	Atsitraukia nuo skausmo	4
	Fleksija į skausmą	3
	Ekstenzija į skausmą	2
	Nėra	1

Klinikinėje praktikoje kitose šalyse dažnai naudojamos Hunt ir Hess (2 lentelė) bei WFNS (Pasaulio neurochirurgų federacijos skalė, angl. - World Federation of Neurosurgical Societies) skalės (3 lentelė), kurios išlieka pagrindinėmis siekiant ankstyvoje stadijoje prognozuoti aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos (aSAH) išeitį ir parinkti gydymo planą (23). Hunt ir Hess skalė pacientus suskirsto į 5 kategorijas pagal klinikinius požymius: galvos skausmo stiprumą, sprando rigidiškumą ir neurologinį deficitą, o WFNS remiasi Glasgow komos skale ir motorinio deficito įvertinimu bei leidžia įvertinti paciento neurologinę būklę prieš chirurginį gydymą. Aukštas laipsnis šiose skalėse (IV – V laipsniai) stipriai koreliuoja su didesne smegenų mirties rizika (8,24).

2 lentelė. Hunt ir Hess skalė (25)

Laipsnis	Apibūdinimas
I	Nėra simptomų arba lengvas galvos skausmas, šiek tiek rigidiškas kaklas
II	Vidutinis – sunkus galvos skausmas, rigidiškas kaklas, nėra neurologinio deficito apart galvinių nervų paralyžiaus
III	Mieguistumas/sumišimas, nežymūs židininiai neurologiniai simptomai
IV	Stuporas, vidutinio – sunkaus laipsnio hemiparezė
V	Koma, sunkaus neurologinio pažeidimo požymiai (pvz., nenatūrali kūno poza)

3 lentelė. Pasaulio neurochirurgų federacijos skalė (26)

Laipsnis	GKS balas	Motorinis deficitas
I	15	Nėra
II	13-14	Nėra
II	13-14	Yra
IV	7-12	Yra/nėra
V	3-6	Yra/nėra

Radiologinis ištirimas yra kertinis ankstyvos diagnostikos ir išėčių prognozavimo etapas, leidžiantis vizualizuoti pirminio smegenų pažeidimo mastą. Neuroradiologiniai (kompiuterinė tomografija (KT), kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA) ir perfuzijos kompiuterinė tomografija) tyrimai yra atliekami rutiniškai aneurizmos plyšimo diagnostikai bei pooperaciniam įvertinimui (27). Kraujo kiekis pirminėje (pacientui tik atvykus į ligoninę) kompiuterinėje tomografijoje yra vienas iš stipriausių vėlyvosios išemijos (VSI) prognostinių veiksnių (28). Pagrindinis įrankis vertinant subarachnoidinio kraujo pasiskirstymą ir tūrį yra Fišerio (angl. – Fisher scale (FS) ir modifikuota Fišerio (angl. – modified Fisher scale (mFS) skalės (4 lentelė). Modifikuota Fišerio skalė, kuri koreliuoja su kraujo kiekiu, matomu kompiuterinėje tomografijoje (KT), ir rizika išsivystyti klinikiniam vazospazmui, yra naudojama labai plačiai (23). Tačiau kai kuriuose tyrimuose šis metodas susieti KTA vaizdų gradavimo pagal Fišerio skalę rezultatus su SV ir VSI rizika bei taikyti Fišerio skalės įverčius kaip paciento klinikinės baigties prognostinį faktorių vertinamas gana prieštaringai (28,29). Tokių KTA analizės metodų taikymui yra būtini aukštos kvalifikacijos radiologai, turintys specialią KTA analizės žinių (Fišerio ir kitų gradavimų taikymas), KT tyrimų rezultatai dažnai priklauso nuo individualių radiologų vertinimų. Aneurizmos vieta smegenyse, nustatoma KTA metu, taip pat turi prognostinę reikšmę – užpakalinės smegenų arterijos

(lot. – arteria cerebri posterior) aneurizmomis būdinga agresyvesnė eiga, nes plyšimo metu gali būti paveikiamas smegenų kamienas, kuriame yra gyvybiškai svarbūs centrai, todėl šių pacientų išeitys dažnai būna blogesnės lyginant su pacientais, kuriems plyšta priekinės smegenų arterijos (lot. – arteria cerebri anterior) aneurizmos (30). Göttische et al. tyrime buvo nustatyta, kad pacientai, kuriems plyšo užpakalinės smegenų arterijos aneurizma, turėjo žymiai didesnę riziką išsivystyti hidrocefalijai. Vėlyvoji smegenų išemija dažniau pasireiškė pacientams, kuriems plyšo priekinės smegenų arterijos aneurizmos (31).

4 lentelė. Fišerio ir modifikuota Fišerio skalės (32)

Laipsnis	Fišerio skalė	Modifikuota Fišerio skalė
I	Lokalizotas plonas (< 1 mm) SAH sluoksnis	Lokalizotas arba difuzinis plonas (< 1 mm) SAH sluoksnis, nėra IVH
II	Difuzinis plonas (< 1 mm) SAH sluoksnis	Lokalizotas arba difuzinis plonas (< 1 mm) SAH sluoksnis, yra IVH
III	Storas ($\geq$ 1 mm) SAH sluoksnis	Storas ($\geq$ 1 mm) SAH sluoksnis, nėra IVH
IV	Lokalizotas arba difuzinis plonas (< 1 mm) SAH sluoksnis su ICH ar IVH	Storas ($\geq$ 1 mm) SAH sluoksnis, yra IVH

Glasgow išeičių skalė (angl. – Glasgow Outcome Scale (GOS) (5 lentelė) ir išplėstinė Glasgow išeičių skalė (angl. – Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) (6 lentelė) yra plačiai naudojamos klinikinėje praktikoje ir moksliniuose tyrimuose siekiant įvertinti paciento neįgalumą ir atsistatymą po SAH (33,34). Literatūroje minima, kad GOSE yra objektyvesnė ir labiau patikima išeičių vertinimo skalė lyginant su GOS, nes GOSE yra papildomai suskirstomos sunkaus neįgalumo, vidutinio sunkumo neįgalumo ir pasveikimo išeitys į aukštesnį ir žemesnį laipsnį (34).

5 lentelė. Glasgow išeičių skalė (33)

Balai	Apibūdinimas
1	Mirtis
2	Vegetacinė būseną
3	Sunkus neįgalumas (pacientas yra sąmoningas, bet reikalinga kito žmogaus pagalba buityje)
4	Vidutinio sunkumo neįgalumas (pacientas gali gyventi be kito žmogaus pagalbos buityje, tačiau darbas ar kiti užsiėmimai gali būti apriboti dėl fizinio ar neurologinio deficito)
5	Pasveikimas (pacientas gali grįžti į įprastą gyvenimą, tačiau gali likti nežymus fizinis ar neurologinis deficitas)

6 lentelė. Išplėstinė Glasgow išeičių skalė (35)

Balai	Apibūdinimas
1	Mirtis
2	Vegetacinė būseną
3	Žemesnio laipsnio sunkus neįgalumas (pacientui nuolat reikalinga pagalba buityje)
4	Aukštesnio laipsnio sunkus neįgalumas (pacientui reikalinga dalinė pagalba buityje)
5	Žemesnio laipsnio vidutinio sunkumo neįgalumas (pacientas nepriklausomas nuo kito žmogaus, tačiau negali grįžti į darbą ar kitas veiklas)
6	Aukštesnio laipsnio vidutinio sunkumo neįgalumas (pacientas nepriklausomas, gali dalinai grįžti į darbą ar kitas veiklas)
7	Žemesnio laipsnio pasveikimas (pacientas jaučia nežymų fizinį ar neurologinį deficitą, kuris veikia kasdienį gyvenimą)
8	Aukštesnio laipsnio pasveikimas (pilnas pasveikimas arba nežymūs simptomai, kurie nepaveikia kasdienio gyvenimo)

6.5. Laboratoriniai rodikliai

Pastaraisiais metais daugėja duomenų apie laboratorinių rodiklių svarbą siekiant anksčiau numatyti komplikacijų po aSAH išsivystymą, dėl kurių didėja rizika ištikti mirčiai. Nustatyta, kad CRB padidėjimas, trombocitų kiekio pokyčiai, taip pat laktato, gliukozės, d-dimerų koncentracijos

padidėjimas yra susijęs su blogesnėmis išeitimis po aSAH (5,6,36). Tyrimai rodo, kad mažas trombocitų kiekis hospitalizacijos metu arba jų skaičiaus mažėjimas pirmosiomis paromis yra vėlyvosios smegenų išemijos (VSI) prognostinis veiksnys, dėl ko didėja rizika blogoms išeitimis (5,6). Oros et al. atliktame tyrime nustatyta, kad trombocitų skaičiaus sumažėjimas daugiau nei 12,6% pirmą savaitę po aSAH buvo susijęs su labai padidėjusia rizika išsivystyti SV ir VSI, taip pat rasta, kad kuo labiau mažėja trombocitų skaičius, tuo anksčiau pasireiškia smegenų vazospazmas (37). C-reaktyvusis baltymas paskutiniu metu sulaukia nemažai dėmesio kaip prognostinis SV ir VSI išsivystymo markeris. Anksčiau atliktuose tyrimuose prieita išvados, kad padidėjęs CRB gali atspindėti uždegiminį atsaką, sukeltą pirminio kraujavimo plyšus aneurizmai ir antrinio smegenų pažeidimo, kuris susijęs su didesne SV ir VSI išsivystymo rizika (18,38). Rasta, kad pirmosios paros CRB reikšmingai teigiamai koreliuoja su klinikinio vazospazmo išsivystymu (6,36,39). Tačiau CRB padidėjimas gali būti ir infekcijos požymis, nes pacientams praradus sąmonę dėl SAH neretai įvyksta mikroaspiracija skrandžio turiniu, galinti sukelti pneumoniją (40,41). Todėl ne visada pavyksta diferencijuoti, ar CRB padidėjimas yra atsakas į subarachnoidinę hemoragiją ar į infekciją, ar atliktas intervencijas. Dėl šių priežasčių tikslus ryšys tarp CRB ir smegenų vazospazmo bei vėlyvosios smegenų išemijos išsivystymo po aSAH lieka ne iki galo ištirtas. (18) Medžiagų apykaitos sutrikimai, tokie kaip hiperglikemija ir hiperlaktatemija yra metabolinio streso ir audinių hipoperfuzijos indikatoriai. Padidėjusi laktato koncentracija yra dažnas radinys ankstyvuoju periodu po aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos ir yra susijusi su didesne rizika išsivystyti vėlyvajai smegenų išemijai (VSI), taip pat pastebėta sąsaja su bloga išeitimi bei mirtimi. Pacientai po aSAH su hiperglikemija, kurios nepavyksta koreguoti, yra labiau linkę turėti blogą prognozę, tačiau nepastebėta, kad vienkartinis hiperglikemijos epizodas (stresinė hiperglikemija) būtų susijęs su prasta išeitimi įvykus subarachnoidinei hemoragijai (36). Padidėjusi d-dimerų koncentracija, atspindinti krešėjimo sistemos suaktyvėjimą, gali būti potencialus prognostinis markeris VSI išsivystymui – Jayamanoharan et al. nustatė, kad d-dimerų koncentracijos padidėjimas daugiau nei 411 mcg/L pirmas 72 val. po aSAH buvo 69,2% jautrus ir 75% specifiškas prognozuojant VSI išsivystymą (42). Anemija taip pat gali būti susijusi su didesne vėlyvosios smegenų išemijos išsivystymo rizika dėl sutrikusio deguonies transporto į smegenis ir antrinio smegenų pažeidimo rezorbuojantis krešuliui, kai dėl eritrocitų lizės išsiskiria daug laisvo hemoglobino (43). Atakan et al. tyrime buvo nustatyta, kad pacientams, kurių hemoglobino koncentracija buvo žemesnė nei 107 g/L, dažniau išsivystė VSI (jautrumas 66%, specifiskumas 66,2%) (44). Literatūroje taip pat minima, kad palaikant Hb koncentraciją didesnę nei 100-110 g/L, VSI rizika sumažėja (45). Elektrolitų pusiausvyros pokyčiai, ypač hiponatremija, dažnai pasireiškia po aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos. Manoma, kad hiponatremija gali paskatinti smegenų vazospazmo

(SV) išsivystymą, neurologinės būklės blogėjimą ir progresavimą iki mirties (36,46). Ankstesniuose tyrimuose pastebėta, kad hiponatremija dažnai pasireiškia prieš vazospazmo išsivystymą arba kartu su juo, todėl galimai yra ankstyvas SV prognostinis veiksnys (47). Nors kai kuriuose tyrimuose rasta asociacijų tarp hiponatremijos ir vazospazmo, dar vis nėra aišku, ar hiponatremija tiesiogiai sukelia vazospazmą, ar tai tik patologijos išraiška (46). Sumažėjusi Na koncentracija taip pat gali sukelti smegenų edemą, dėl kurios blogėja paciento neurologinė būklė. Esant hiponatremijai sumažėja plazmos osmolališkumas, kas sukelia vandens judėjimą į smegenis pagal osmotinį gradientą ir išsivysto smegenų edema, dėl kurios gali atsirasti smegenų strigimas (48). Kompleksinė šių rodiklių analizė pirmosiomis paromis po aSAH leistų geriau įvertinti pacientų komplikacijų riziką (5,6,36).

7. METODAI

7.1. Tyrimo tipas, imties sudarymas

Tai yra vieno centro retrospektyvinis tyrimas, kurio metu buvo atlikta klinikinių duomenų rinkinio analizė. Imtis sudaryta iš pacientų, kurie pateko į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas dėl subarachnoidinės hemoragijos nuo 2021 metų rugsėjo iki 2022 metų gruodžio.

7.2. Tiriamųjų įtraukimo kriterijai

Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems po spontaninės aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos (aSAH) buvo atlikta neurochirurginė operacija Santaros klinikų Neurochirurgijos centre ir kuriems jų gydymo tikslais buvo atliekami smegenų vizualizavimo tyrimai (KT, KTA) bei laboratoriniai tyrimai. Tyrimo tikslui pasiekti į tyrimą buvo įtraukti tiek geros (pasveikimas, vidutinio sunkumo neįgalumas), tiek blogos (mirtis, vegetacinė būseną, sunkus neįgalumas) klinikinės baigties tiriamieji. Tie tiriamieji, kurie buvo sąmoningi, savarankiškai priėmė sprendimą dėl jų klinikinių duomenų naudojimo tyrime bei patys pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. O tiriamųjų, kurie dėl sąmonės sutrikimo negalėjo pasirašyti patys, klinikiniai duomenys naudoti tik jų artimiesiems (pirmo artimiausio giminaičio) pasirašius informuoto asmens sutikimo formą dėl tiriamojo klinikinių duomenų naudojimo tyrime.

7.3. Tiriamųjų neįtraukimo kriterijai

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė išeminis insultas, subarachnoidinė hemoragija po galvos smegenų traumos ar kitų priežasčių (ne intrakranijinės aneurizmos plyšimo), taip pat neįtraukti pacientai, kuriuos ištiko mirtis neatlikus tyrimų, bei tie, kurie patys arba jų artimieji nepasirašė informuoto asmens sutikimo formos.

7.4. Bioetikos komiteto leidimas

Tyrimui atlikti gautas leidimas Nr. 2021/9-1370-847. Leidimo išdavimo data – 2021-09-21.

7.5. Tyrimo metodai

Iš pacientų ligos istorijų buvo surinkti šie duomenys:

1. Demografiniai duomenys (amžius, lytis);
2. Duomenys apie paciento neurologinę būklę priėmimo metu pagal Glasgow komos skalę;
3. Laikas nuo aneurizmos plyšimo iki ligoninės bei laikas nuo priėmimo iki neurochirurginės operacijos;
4. Taikytas gydymas;
5. Pirmos dienos laboratorinių tyrimų rezultatai (Hb, Leu, PLT, CRP, Na, Glu, Lac, d-dimerai);
6. Radiologinių tyrimų (KT ir KTA) duomenys – aneurizmos dydis, aneurizmos lokalizacija, SAH apimtis, radiologinis vazospazmas, vazospazmas su vėlyvąja smegenų išemija, smegenų edema, modifikuotos Fišerio skalės (angl. – mFS) balai.
7. Glasgow išeičių skalės (angl. – GOS) balai.

Radiologinių tyrimų duomenys vertinti ir susisteminti vieno kompetentingo radiologo. Duomenys buvo nuasmeninti ir susisteminti naudojant excel programą.

Tyrimo tikslui pasiekti buvo nuspręsta analizuoti dvi išeitis – pirminė išeitis (mirtis) ir antrinė išeitis (bloga baigtis), todėl pacientai buvo padalinti į dvi grupes:

1. Mirę ir išgyvenę
2. Blogos klinikinės baigties (GOS 2-3) ir geros klinikinės baigties (GOS ≥ 4).

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų apdorojimo Python 3.12.13 programinę įrangą, Jupyter interaktyvią aplinką ir Pandas (2.2.2), Numpy (2.0.2), Scipy (1.16.3), Matplotlib (3.10.0) bibliotekas. Tyrimo imtį sudarė 25 pacientai (iš jų 16 moterų ir 9 vyrai).

Atsižvelgiant į mažą tyrimo imtį bei kintamųjų pasiskirstymą, buvo pasirinkti šie tyrimo metodai:

1. Normalumo tikrinimas

Kintamųjų normalumas vertintas naudojant Shapiro-Wilk testą bei Q-Q grafikus. Nors pagal Shapiro-Wilk kai kurie kintamieji atitiko normalumo kriterijus, tačiau dėl mažos imties ir Q-Q grafikų, parametriniai metodai nėra tinkami, todėl taikyti neparametriniai metodai.

2. Grupių palyginimas

Tolydžiuoju kintamųjų vidurkiams tarp grupių palyginti naudotas Mann-Whitney U kriterijus. Binarinių kintamųjų dažnių palyginimui taikytas Fišerio tikslusis testas (Fisher's exact test), kuris yra patikimesnis su mažomis imtimis.

3. Koreliacijų analizė

Ryšiams tarp ranginių kintamųjų nustatyti dėl netolygaus pasiskirstymo naudotas Kendall tau-c koeficientas, o ryšiams tarp ranginių ir intervalinių kintamųjų – Spearman ranginė koreliacija.

4. Reikšmingumo lygmuo

Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

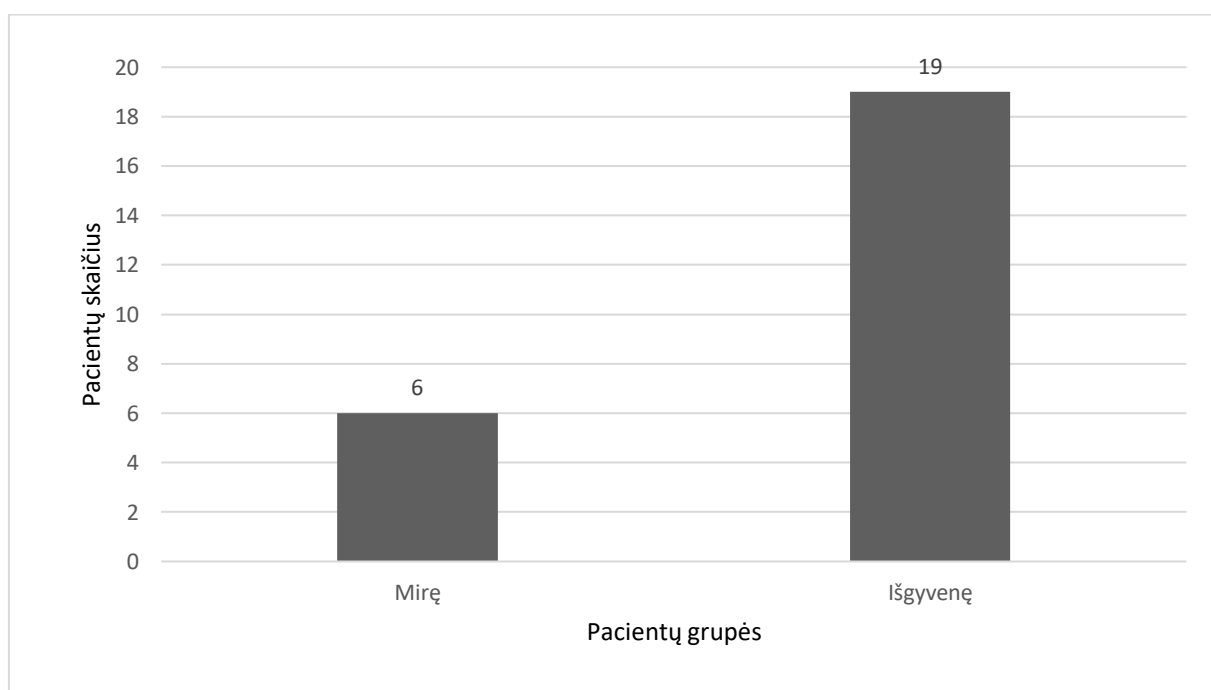
Buvo ieškota sąsajų tarp mirštamumo ir demografinių bei klinikinių rodiklių, laboratorinių rodiklių ir radiologinių rodiklių. Taip pat ieškota šių rodiklių sąsajų su bloga baigtimi (GOS 2-3). Kadangi literatūroje buvo rasta duomenų apie laboratorinių rodiklių sąsajas su komplikacijomis, buvo ieškota laboratorinių tyrimų rodiklių ryšių su vazospazmo ir vėlyvosios smegenų išemijos išsivystymu. Taip pat atlikta koreliacinė analizė siekiant išsiaiškinti, ar yra anksčiau minėtų rodiklių koreliacija su GOS balais.

8. TYRIMO REZULTATAI

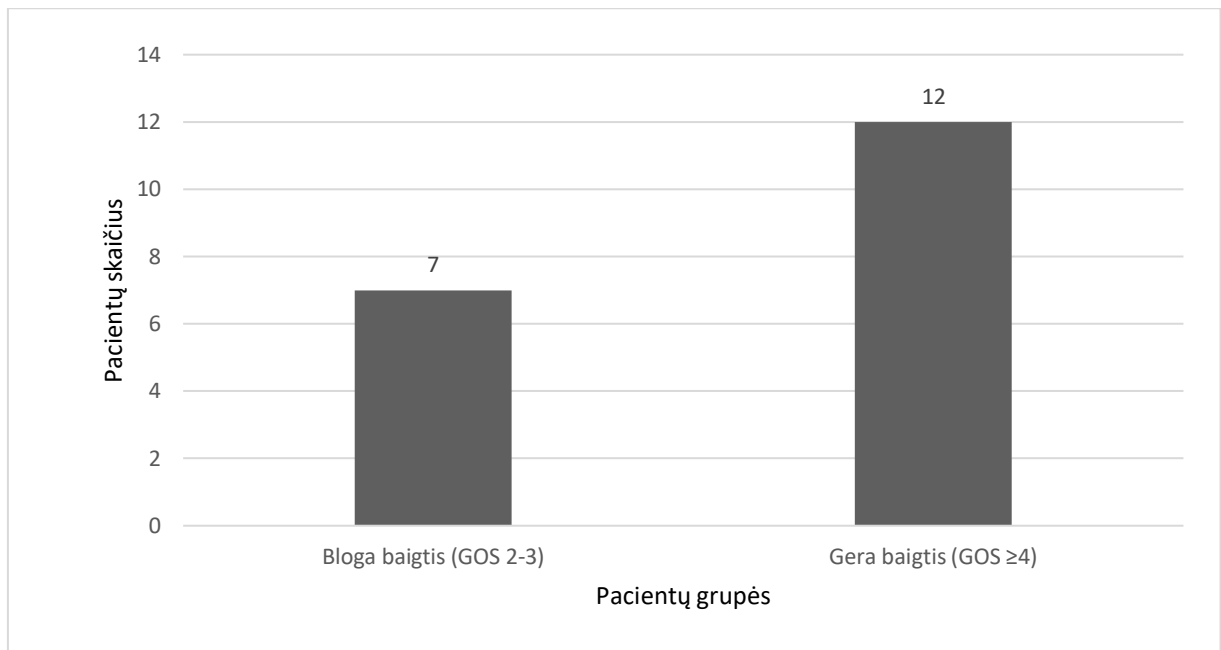
Į tyrimą buvo įtraukti 25 pacientai. Iš jų 16 (64%) buvo moterys ir 9 (36%) vyrai. Vidutinis pacientų amžius buvo 57,32 m. (SD = 14,22).

Tyrimo tikslui pasiekti buvo nuspręsta analizuoti dvi išeitis – pirminė išeitis (mirtis) ir antrinė išeitis (bloga baigtis), todėl pacientai atitinkamai buvo padalinti į grupes:

1. Mirę ir išgyvenę (1 pav.)
2. Bloga baigtis (GOS 2-3) ir gera baigtis (GOS ≥ 4) (2 pav.)



1 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal pirminę išeitį



2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal antrinę išėitį

8.1. Mirštamumo analizė

8.1.1. Demografinių ir klinikinių rodiklių ryšys su mirštamumu

Statistiškai reikšmingų ryšių tarp demografinių bei klinikinių veiksnių ir mirštamumo nenustatyta (7, 8 lentelės).

7 lentelė. Demografinių ir klinikinių veiksnių ryšys su mirštamumu, Fišerio tikslusis testas.

Kintamasis	Mirę	Išgyvenę	p
Lytis (vyras)	1/6*	8/19	0,364
Tik kraniotomija	3/6	14/19	0,344
Kraniotomija plius multimodalinė stebėseną	2/6	4/19	0,606
Endovaskulinis gydymas	1/6	5/19	1.
Ventrikulinis kateteris	4/6	6/19	0,175

*Pirmas skaičius nurodo, kiek pacientų turėjo bruožą, antras – kiek iš viso pacientų yra grupėje.

8 lentelė. Demografinių ir klinikinių veiksnių ryšys su mirštamumu, Mann-Whitney U kriterijus.

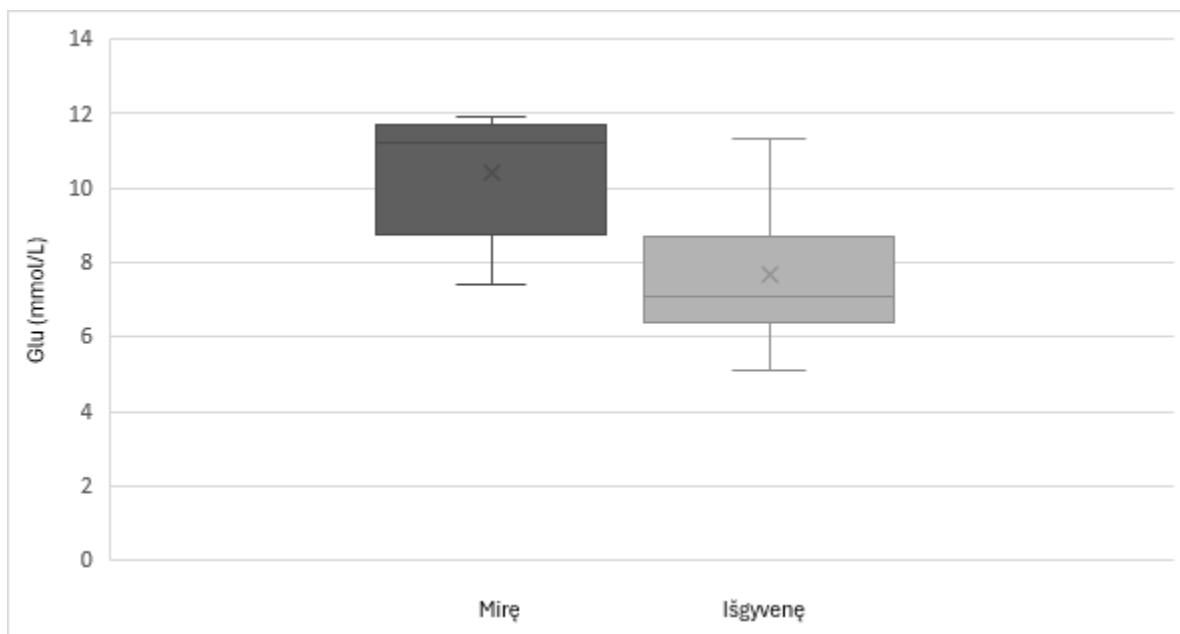
Kintamasis	Vidurkis (SD)		U	Z	p
	Mirę	Išgyvenę			
Amžius	58,53 (12,19)	53,5 (20,32)	44,0	-0,8	0,426
Laikas nuo plyšimo iki ligoninės (h)	30,92 (48,41)	71,79 (148,48)	48,5	-0,51	0,609
Laikas nuo priėmimo iki pjūvio (h)	31,6 (61,15)	37,68 (53,86)	32,0	-1,08	0,28

8.1.2. Laboratorinių rodiklių ryšys su mirštamumu

Mirusių pacientų grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė pirmos paros gliukozės koncentracija nei išgyvenusiųjų grupėje ($10,42 \pm 1,76$ ir $7,65 \pm 1,83$ mmol/L, $p = 0,006$) (3 pav.). Laktato koncentracija buvo ribinės reikšmės ($p = 0,072$) (9 lentelė).

9 lentelė. Laboratorinių rodiklių ryšys su mirštamumu.

Kintamasis	Vidurkis (SD)		U	Z	p
	Mirę	Išgyvenę			
Hb (g/L)	122,67 (11,62)	128,37 (33,8)	39,0	-1,11	0,265
Leu ($\times 10^9/L$)	11,95 (2,09)	12,00 (6,9)	69,0	0,73	0,464
CRB (mg/L)	37,53 (70,5)	6,82 (7,13)	56,0	-0,03	0,974
Lac (mmol/L)	1,87 (0,57)	1,2 (0,59)	54,5	1,80	0,072
Glu (mmol/L)	10,42 (1,76)	7,65 (1,83)	100,0	2,71	0,006
Na (mmol/L)	138,0 (6,96)	138,63 (3,27)	47,0	-0,61	0,543
PLT ($\times 10^9/L$)	222,0 (62,26)	262,78 (118,96)	49,0	-0,48	0,633
D-dimerai (mcg/L)	1026,67 (281,53)	844,12 (728,06)	35,5	1,01	0,314



3 pav. Gliukozės konc. skirtumas tarp mirusių ir išgyvenusių pacientų.

8.1.3. Radiologinių rodiklių ryšys su mirštamumu

Tam tikros vietos smegenyse, kuriose išsilio kraujas plyšus aneurizmai, buvo statistiškai reikšmingai susijusios su mirštamumu – keturkalnio ($p = 0,023$), c. velum interpositum ($p = 0,015$), viršutinė smegenėlių c. ($p = 0,031$) bei kraujo išsiliejimas konveksitaliniame SA tarpe dešinėje pusėje ($p = 0,02$). Kraujo išsiliejimas pontocerebeliarinėje c. statistiškai reikšmingo ryšio neturėjo, tačiau stebėta tendencija ($p = 0,059$) (10 lentelė).

10 lentelė. Radiologinių rodiklių ryšys su mirštamumu.

Kintamasis	Mirę	Išgyvenę	p
Edema	5/6*	10/19	0,345
Maža aneurizma	3/6	10/18	1.
1. Supratentorinė/peritentorinė cisterna	6/6	15/19	0,54
supraseliarinė	5/6	14/19	1.
interpedunkulinė	5/6	12/19	0,624
perimezencefalinė	5/6	12/19	0,624
keturkalnio	5/6	5/19	0,023
c. velum interpositum	4/6	2/19	0,015

10 lentelė. Radiologinių rodiklių ryšys su mirštamumu (tęsinys).

2. Infratentorinės cisternos	5/6	12/19	0,624
Prepontinė	5/6	12/19	0,624
premeduliarinė	4/6	5/19	0,142
viršutinė smegenėlių c.	3/6	1/19	0,031
c. magna	2/6	1/19	0,132
pontocerebeliarinė c.	4/6	4/19	0,059
3. Interhemisferinis plyšys	5/6	14/19	1.
4.1. Silvijaus vagos plyšys dešinėje	5/6	12/19	0,623
4.2. Silvijaus vagos plyšys kairėje	5/6	14/19	1.
5. Konveksitalinis SA tarpas dešinėje	6/6	8/19	0,02
Radiologinis vazospazmas	4/5	10/19	0,358
1 arterijos spazmas	0/4	1/19	1.
2 ir daugiau arterijų spazmas	3/4	9/19	0,59
Priekinės smegenų arterijos aneurizma	4/6	18/19	0,133
Vėlyvoji išemija	4/6	6/15	0,361

*Pirmas skaičius nurodo, kiek pacientų turėjo bruožą, antras – kiek iš viso pacientų yra grupėje.

8.2. Blogos baigties analizė

8.2.1. Demografinių ir klinikinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi

Demografiniai ir klinikiniai rodikliai nebuvo statistiškai reikšmingai susiję su blogesne baigtimi (11, 12 lentelės).

11 lentelė. Demografinių ir klinikinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi, Fišerio tikslusis testas.

Kintamasis	GOS 2-3	GOS ≥ 4	p
Lytis (vyras)	1/7*	7/12	0,147
Tik kraniotomija	5/7	9/12	1.
Kraniotomija plius multimodalinė stebėsena	1/7	3/12	1.
Endovaskulinis gydymas	3/7	2/12	0,305
Ventrikulinis kateteris	1/7	5/12	0,333

*Pirmas skaičius nurodo, kiek pacientų turėjo bruožą, antras – kiek iš viso pacientų yra grupėje.

12 lentelė. Demografinių ir klinikinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi, Mann-Whitney U kriterijus.

Kintamasis	Vidurkis (SD)		U	Z	p
	GOS 2-3	GOS ≥ 4			
Amžius	61,57 (10,6)	56,75 (13,14)	55,5	1,10	0,271
Laikas nuo plyšimo iki ligoninės	27,43 (39,41)	97,67 (182,33)	38,0	-0,30	0,767
Laikas nuo priėmimo iki pjūvio	41,71 (32,83)	35,33 (64,36)	57,5	1,27	0,203

8.2.2. Laboratorinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi

Statistiškai reikšmingų ryšių tarp pirmos paros laboratorinių rodiklių ir blogos baigties nenustatyta (13 lentelė).

13 lentelė. Laboratorinių rodiklių ir blogos baigties ryšys.

Kintamasis	Vidurkis (SD)		U	Z	p
	GOS 2-3	GOS ≥ 4			
Hb (g/L)	131,14 (16,43)	126,75 (41,40)	39,0	-0,21	0,833
Leu ($\times 10^9/L$)	14,28 (10,37)	10,68 (3,73)	46,0	0,30	0,767
CRB (mg/L)	9,16 (6,53)	5,45 (7,37)	63,0	1,73	0,083

13 lentelė. Laboratorinių rodiklių ir blogos baigties ryšys (tęsinys).

Lac (mmol/L)	1,18 (0,75)	1,22 (0,49)	27,5	-0,69	0,492
Glu (mmol/L)	7,76 (2,32)	7,59 (1,59)	41,5	0.	1.
Na (mmol/L)	139,14 (2,91)	138,33 (3,55)	49,0	0,56	0,579
PLT (x10 ⁹ /L)	258,0 (148,49)	265,58 (105,39)	36,0	-0,46	0,642
D-dimerai (mcg/L)	923,33 (937,09)	800,91 (634,99)	34,0	0,05	0,960

8.2.3. Radiologinių rodiklių ryšys su bloga baigtimi

Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp blogos baigties ir radiologinio vazospazmo išsivystymo ($p = 0,003$) (4 pav.), ypač esant dviejų ir daugiau arterijų spazmui ($p = 0,0198$), bei vėlyvosios smegenų išemijos ($p = 0,0002$) (5 pav.) išsivystymo (14 lentelė).

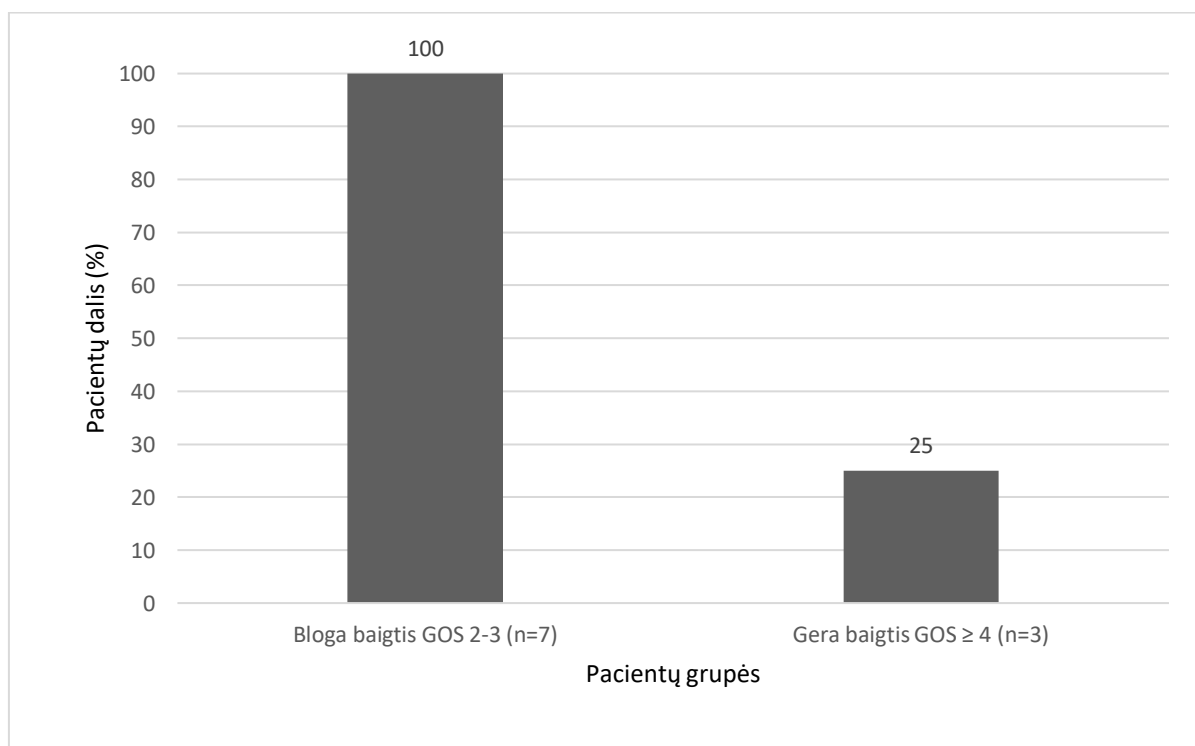
14 lentelė. Radiologinių rodiklių ir blogos baigties ryšys.

Kintamasis	GOS 2-3	GOS ≥ 4	p
Edema	4/7*	6/12	1.
Maža aneurizma	3/7	7/11	0,630
1. Supratentorinė/peritentorinė cisterna	6/7	9/12	1.
supraseliarinė	5/7	9/12	1.
interpedunkulinė	5/7	7/12	0,656
perimezencefalinė	5/7	7/12	0,656
keturkalnio	3/7	2/12	0,305
c. velum interpositum	1/7	1/12	1.
2. Infratentorinės cisternos	5/7	7/12	0,656
Prepontinė	5/7	7/12	0,656
premeduliarinė	2/7	3/12	1.
viršutinė smegenėlių c.	0/7	1/12	1.
c.magna	0/7	1/12	1.
pontocerebeliarinė c.	1/7	3/12	1.

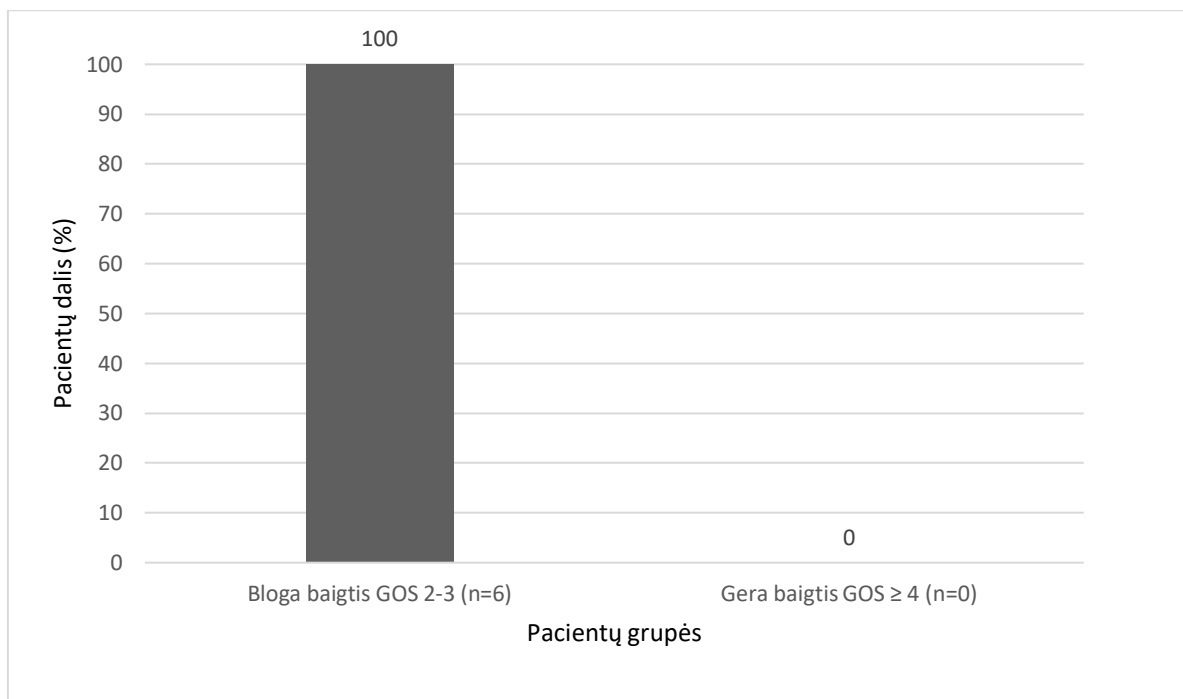
14 lentelė. Radiologinių rodiklių ir blogos baigties ryšys (tęsinys).

3. Interhemisferinis plyšys	5/7	9/12	1.
4.1. Silvijaus vagos plyšys dešinėje	5/7	7/12	0,656
4.2. Silvijaus vagos plyšys kairėje	5/7	9/12	1.
5.1. Konveksitalinis SA tarpas dešinėje	5/7	3/12	0,074
Radiologinis vazospazmas	7/7	3/12	0,003
1 arterijos spazmas	1/7	0/12	0,368
2 ir daugiau arterijų spazmas	6/7	3/12	0,0198
Priekinės smegenų arterijos aneurizma	7/7	11/12	1.
Vėlyvoji išemija	6/6	0/9	0,0002

*Pirmas skaičius nurodo, kiek pacientų turėjo bruožą, antras – kiek iš viso pacientų yra grupėje.



4 pav. Vazospazmo dažnis priklauso nuo klinikinės baigties ($p = 0,003$)



5 pav. Vėlyvosios smegenų išemijos dažnis priklauso nuo klinikinės baigties ($p = 0,0002$)

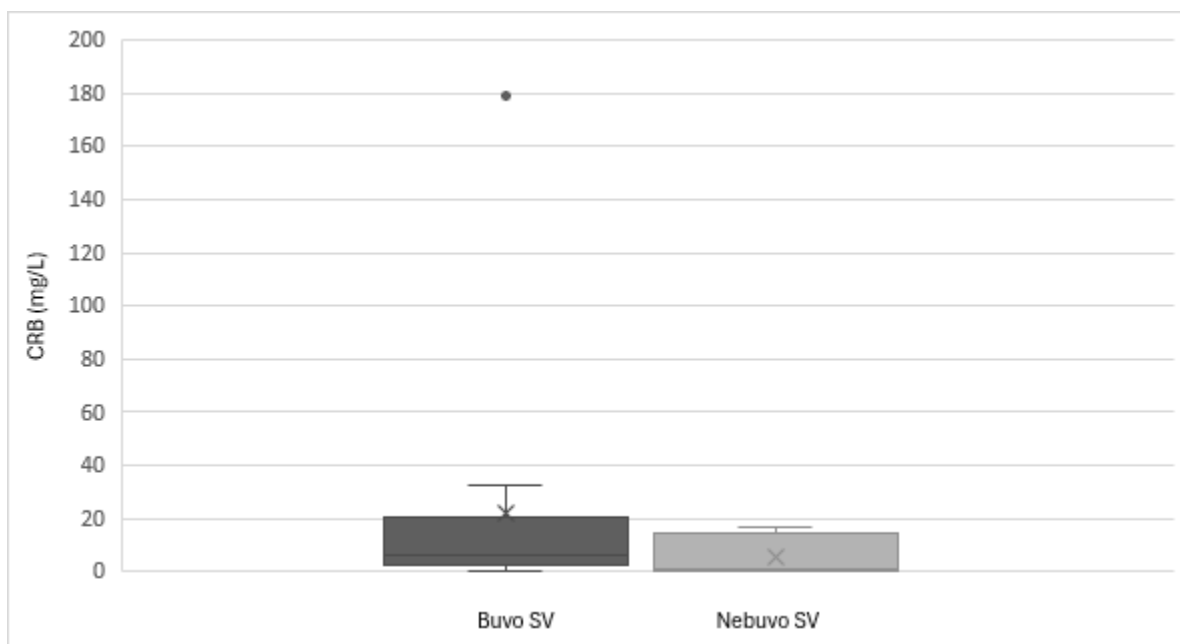
8.3. Komplikacijų analizė

8.3.1. Laboratorinių rodiklių sąsajos su vazospazmu

Pacientams, kuriems išsivystė smegenų vazospazmas, C-reaktyviojo baltymo koncentracija buvo reikšmingai didesnė nei pacientų, kuriems SV neišsivystė ($21,75 \pm 46,28$ ir $3,765 \pm 6,09$; $p = 0,021$) (6 pav.) (15 lentelė).

15 lentelė. Laboratorinių rodiklių ryšys su vazospazmu.

Kintamasis	Vidurkis (SD)		U	Z	p
	Nėra vazospazmo	Yra vazospazmas			
Lac (mmol/L)	1,17 (0,44)	1,35 (0,68)	55,5	0,42	0,674
CRB (mg/L)	3,765 (6,09)	21,75 (46,28)	110,0	2,31	0,021
Glu (mmol/L)	8,21 (1,71)	8,33 (2,53)	68,5	-0,06	0,953
Hb (g/L)	121,60 (43,97)	132,29 (14,92)	77,0	0,38	0,703
Na (mmol/L)	138,9 (3,51)	138,57 (4,75)	66,5	-0,18	0,859



6 pav. CRB ryšys su smegenų vazospazmo išsivystymu.

8.3.2. Laboratorinių rodiklių sąajos su vėlyvąja smegenų išemija

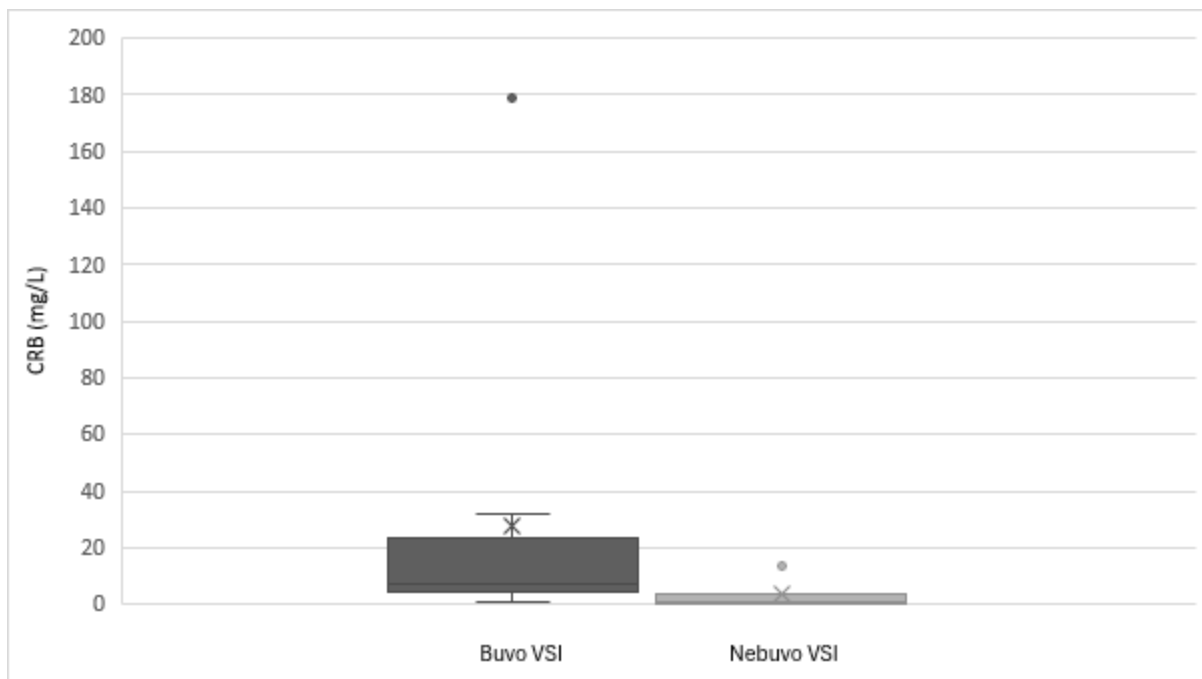
Pacientų, kuriems išsivystė vėlyvoji smegenų išemija, C-reaktyviojo baltymo koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei pacientų, kuriems VSI neišsivystė ($27,36 \pm 54,19$ ir $3,86 \pm 5,76$ mg/L; $p = 0,018$) (7 pav.) (16 lentelė).

16 lentelė. Laboratorinių rodiklių ryšys su vėlyvąja smegenų išemija.

Kintamasis	Vidurkis (SD)		U	Z	p
	Nėra išemijos	Yra išemija			
Lac (mmol/L)	1,34 (0,47)	1,48 (0,77)	46,0	0,04	0,967
CRB (mg/L)	3,86 (5,76)	27,36 (54,19)	89,0	2,36	0,018
Glu (mmol/L)	8,28 (2,04)	8,75 (2,38)	59,0	0,24	0,805
Hb (g/L)	119,27 (41,28)	129,30 (15,66)	66,0	0,74	0,459
Na (mmol/L)	137,09 (4,16)	139,90 (4,68)	74,0	1,31	0,191
PLT ($\times 10^9/L$)	249,64 (116,34)	260,80 (123,96)	58,0	0,18	0,86

16 lentelė. Laboratorinių rodiklių ryšys su vėlyvąja smegenų išemija (tęsinys).

D-dimerai (mcg/L)	688,33 (436,02)	978,13 (805,41)	42,0	0,53	0,596
----------------------	-----------------	-----------------	------	------	-------



7 pav. CRB ryšys su vėlyvosios smegenų išemijos išsivystymu.

8.4. GOS balo ir prognostinių rodiklių koreliacinė analizė

8.4.1. Intervalinių rodiklių koreliacija su GOS

Intervalinių rodiklių koreliacijos su GOS (Glasgow išeičių skale) nenustatyta, tačiau matoma tendencija su Glu (gliukozės koncentracija) ($p = 0,0809$) (17 lentelė).

17 lentelė. Intervalinių rodiklių koreliacijos su GOS.

Kintamasis	Koreliacijos koeficientas (Spearman rho)	p
Laikas nuo plyšimo iki ligoninės	0,1313	0,5316
Laikas nuo priėmimo iki pjūvio	0,0599	0,7810
Amžius	-0,0040	0,9848
Hb (g/L)	0,1840	0,3786
Leu ($\times 10^9/L$)	-0,1004	0,6330
CRB (mg/L)	-0,1072	0,6100
Lac (mmol/L)	-0,1161	0,6161
Glu (mmol/L)	-0,3557	0,0809
Na (mmol/L)	-0,0137	0,9481
PLT ($\times 10^9/L$)	0,2029	0,3307
D-dimerai (mcg/L)	-0,0913	0,7017

8.4.2. Ordinalių rodiklių koreliacija su GOS

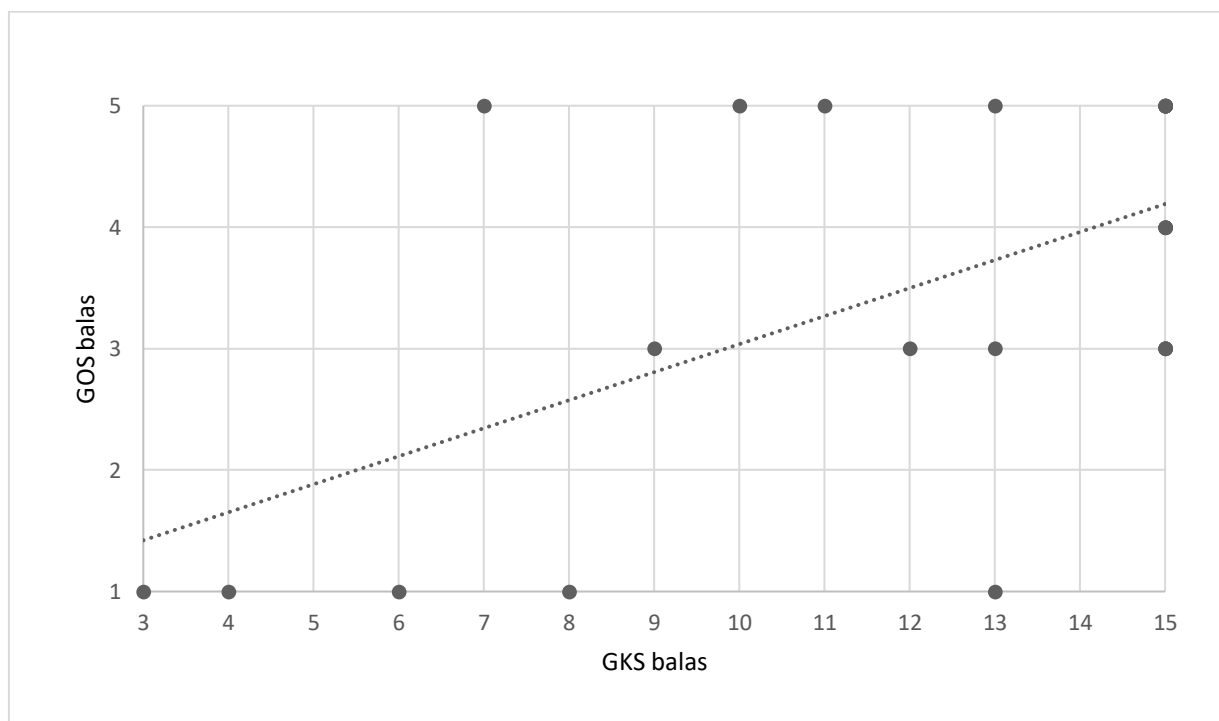
Rasta teigiama GOS koreliacija su GKS (Glasgow komų skale) – aukštesnis GKS priėmimo metu koreliavo su geresne klinicine išeitimi ($p = 0,031$) (8 pav.), neigiama koreliacija su modifikuota Fišerio skale – didesnis mFS balas koreliavo su blogesne klinicine išeitimi ($p = 0,032$) (9 pav.) bei neigiama koreliacija su supratentorinės/peritentorinės cisternos dydžiu ($p = 0,027$). Koreliacijos su infratentorinės cisternos dydžiu nėra, tačiau pastebėta galima asociacija ($p = 0,105$) (18 lentelė).

18 lentelė. Ordinalių rodiklių koreliacijos su GOS.

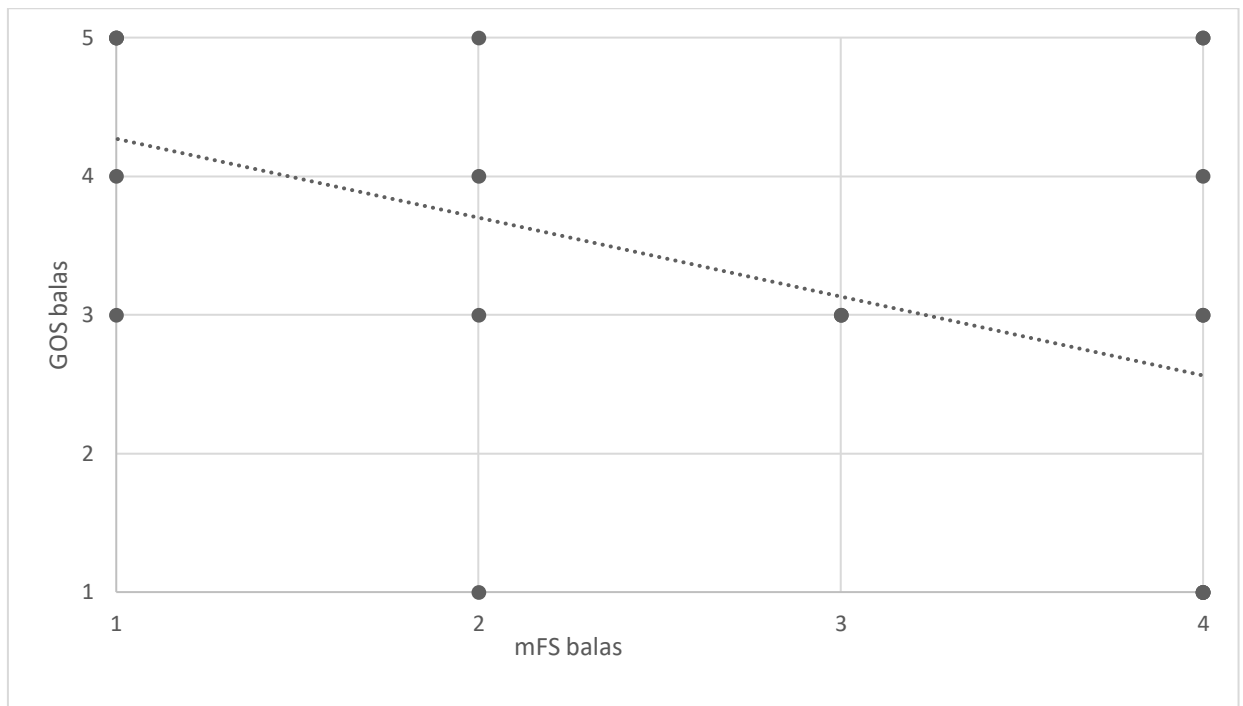
Kintamasis	Koreliacijos koeficientas (Kendal tau-c)	p
Glasgow komų skalė	0,368	0,031
Modifikuota Fišerio skalė	-0,354	0,032
Supratentorinės/peritentorinės cisternos dydis*	-0,376	0,027
Infratentorinės cisternos dydis**	-0,273	0,105

*Sudėtos supraseliarinės, interpedunkulinės, perimezencefalinės, keturkalnio ir c. velum interpositum sričių reikšmės.

**Sudėtos prepontinės, premeduliarinės, viršutinės smegenėlių c., c. magna, pontocerebeliarinės c. sričių reikšmės.



8 pav. GOS ir GKS balų koreliacija



9 pav. GOS ir mFS balų koreliacija

9. DISKUSIJA

Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti veiksnius, leidžiančius anksti prognozuoti ligonių, patyrusių intrakranijinės aneurizmos plyšimą, išėjimą. Pirminė tyrimo baigtis buvo mirtis, antrinė – bloga išėjimas (GOS 2-3). Gauti rezultatai parodė, kad ankstyvieji klinikiniai, laboratoriniai ir radiologiniai rodikliai gali turėti reikšmingą prognostinę vertę.

Tyrime nustatyta, kad pradinė neurologinė būklė, vertinta pagal Glasgow komos skalę (GKS), buvo vienas svarbiausių prognostinių veiksnių. Aukštesnis GKS balas priėmimo metu koreliavo su geresne klinicine išėjimu, vertinta pagal GOS skalę. Glasgow komos skalė yra standartinė, dažniausiai naudojama skalė priėmimo metu siekiant įvertinti pirminę paciento neurologinę būklę. GKS ir GOS (GOSE) koreliacija aprašoma ir literatūroje – pirminio neurologinio pažeidimo sunkumas yra vienas stipriausių baigties prognostinių veiksnių (49,50).

Radiologiniai rodikliai taip pat turėjo prognostinę reikšmę. Didesnis modifikuotos Fišerio skalės (mFS) balas buvo statistiškai reikšmingai susijęs su blogesne klinicine išėjimu. Tai atitinka ir literatūroje randamą informaciją – didesnis subarachnoidinio kraujo kiekis ir jo išplitimas didina smegenų vazospazmo (SV) riziką. (23) Tyrime nustatyta, kad smegenų vazospazmas ir vėlyvoji smegenų išemija statistiškai reikšmingai susiję su blogesne išėjimu (GOS 2-3). Analizuotoje literatūroje minima, kad VSI yra viena iš svarbiausių blogos neurologinės baigties priežasčių

nepaisant agresyvaus gydymo (17,20). Tiek SV, tiek VSI po spontaninės aneurizminės subarachnoidinės hemoragijos reikšmingai prisideda prie neurologinės būklės blogėjimo, gali lemti tolesnį smegenų pažeidimą ir galiausiai mirtį. (12,21).

Šio tyrimo metu taip pat pastebėta ūmios fazės baltymo, CRB, prognostinė reikšmė. Buvo nustatyta, kad didesnė C-reaktyviojo baltymo koncentracija statistiškai reikšmingai susijusi tiek su smegenų vazospazmo, tiek su vėlyvosios smegenų išemijos išsivystymu. Šie rezultatai leidžia manyti, kad uždegiminis atsakas gali turėti svarbią reikšmę antrinio smegenų pažeidimo patogenezėje po aSAH. Literatūroje rašoma, kad padidėjęs CRB gali atspindėti uždegiminį atsaką, sukeltą pirminio kraujavimo plyšus aneurizmai ir antrinio smegenų pažeidimo, kuris susijęs su didesne SV ir VSI išsivystymo rizika (18,38). Anksčiau atliktuose tyrimuose nustatyta, kad pirmosios paros CRB reikšmingai teigiamai koreliuoja su klinikinio vazospazmo išsivystymu (6,36,39). Tačiau CRB koncentracijos padidėjimas gali būti ir infekcijos požymis, nes pacientams po aSAH neretai išsivysto pneumonija dėl mikroaspiracijos praradus sąmonę, arba intervencijų padarinys, todėl ne visada išeina diferencijuoti šio rodiklio pakilimą (40,41). Šio tyrimo metu taip pat rasta, kad mirusių pacientų grupėje pradinė gliukozės koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei išgyvenusiųjų grupėje, tačiau dėl retrospektyvinio tyrimo pobūdžio ir vertintų tik pirmos dienos duomenų negalima įvertinti, ar hiperglikemija skatino smegenų pažeidimą, ar buvo tik organizmo atsakas į itin sunkų pirminį smegenų pažeidimą. Anksčiau atliktuose tyrimuose aprašoma, kad pacientai su hiperglikemija, kurios nepavyksta koreguoti, yra labiau linkę turėti nepageidaujamą prognozę, tačiau nepastebėta, kad vienkartinis hiperglikemijos epizodas būtų susijęs su prasta išėjimi įvykus subarachnoidinei hemoragijai (36).

Svarbu pažymėti, kad dalis analizuotų rodiklių parodė tik statistines tendencijas. Tai gali būti susiję su nedidele tiriamųjų imtimi, kuri riboja statistinę galią ir neigiamai veikia statistinį patikimumą, nes didina tiek klaidingai neigiamų, tiek klaidingai teigiamų rezultatų tikimybę. Dėl šios priežasties kai kurie rodikliai galėjo nepasiekti statistinio reikšmingumo lygmens. Taip pat dėl mažų pogrupių kai kurių analizių rezultatai gali būti nestabilūs ir jautrūs pavieniams atvejams. Dalis statistiškai reikšmingų asociacijų gali būti atsitiktinės ir turėtų būti patvirtintos didesnėse imtyse. Taip pat šio tyrimo metu buvo analizuojami tik vieno centro (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų) duomenys, todėl gauti rezultatai gali neatspindėti platesnės populiacijos. Šiame tyrime gauti rezultatai turėtų būti vertinami kaip preliminarūs.

Nepaisant šių apribojimų, tyrimas turi praktinę vertę. Gauti rezultatai rodo, kad ankstyvas klinikinių, laboratorinių ir radiologinių rodiklių vertinimas gali padėti įvertinti, kurie pacientai turi didesnę mirties ar blogos neurologinės išėties riziką. Ateityje būtų tikslinga atlikti didesnės

apimties, perspektyvinius daugiacentrius tyrimus, kurie leistų patvirtinti šiuos radinius ir sukurti prognostinius modelius ankstyvam klinikiniam rizikos įvertimui.

10. IŠVADOS

1. Pirminė neurologinė būklė, vertinama pagal Glasgow komos skalę (GKS), ir subarachnoidinės hemoragijos apimtis ir pasiskirstymas, kuriuos atspindi modifikuotos Fišerio skalės (mFS) balai, turi prognostinę reikšmę išeitims po aSAH: aukštesnis GKS balas priėmimo metu prognozuoja geresnę išeitį, o didesnis mFS balas prognozuoja blogesnę išeitį po aSAH.
2. Prikraujavimo vieta po aneurizmos plyšimo turi prognostinę vertę mirštamumui.
3. Komplikacijų (smegenų vazospazmo ir vėlyvosios smegenų išemijos) išsivystymas susijęs su blogesne išeitimi.
4. C-reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija pirmąją parą gali būti prognostinis komplikacijų (smegenų vazospazmo ir vėlyvosios smegenų išemijos) išsivystymo veiksnys.

11. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo darbo vadovui Prof. Dr. Mindaugui Šerpyčiui už skirtą laiką ir kantrybę rašant baigiamąjį darbą.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Dtsch Arzteblatt Int. 2017 Mar 31;114(13):226–36. doi:10.3238/arztebl.2017.0226 PubMed PMID: 28434443; PubMed Central PMCID: PMC5624452.
2. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. ScientificWorldJournal. 2015;2015:954954. doi:10.1155/2015/954954 PubMed PMID: 26146657; PubMed Central PMCID: PMC4471401.
3. 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. doi:10.1212/WNL.0000000000003091 PubMed PMID: 27521438; PubMed Central PMCID: PMC5027805.

4. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588–97. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006
5. Fischer I, Lala R, Donaldson DM, Schieferdecker S, Hofmann BB, Cornelius JF, et al. Prognostic value of platelet levels in patients with aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Sci Rep.* 2024 Jul 20;14(1):16743. doi:10.1038/s41598-024-67322-0
6. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017 Feb;26(1):48–57. doi:10.1007/s12028-016-0292-4 PubMed PMID: 27430874; PubMed Central PMCID: PMC6354928.
7. Batista S, Bocanegra-Becerra JE, Claassen B, Rubião F, Rabelo NN, Figueiredo EG, et al. Biomarkers in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A short review. *World Neurosurg X.* 2023 Jul 1;19:100205. doi:10.1016/j.wnsx.2023.100205
8. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2017 Jul 20;377(3):257–66. doi:10.1056/NEJMc1605827
9. Ikawa F, Michihata N, Matsushige T, Abiko M, Ishii D, Oshita J, et al. In-hospital mortality and poor outcome after surgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage using nationwide databases: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2020 Apr;43(2):655–67. doi:10.1007/s10143-019-01096-2 PubMed PMID: 30941595.
10. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016 Dec;12(12):699–713. doi:10.1038/nrneurol.2016.150 PubMed PMID: 27808265.
11. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018 Oct 1;41(4):917–30. doi:10.1007/s10143-017-0827-y
12. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Jul 26;21(9):50. doi:10.1007/s11910-021-01136-9
13. Hofmann BB, Fischer I, Donaldson DM, Abusabha Y, Karadag C, Muhammad S, et al. Evaluation of MTT Heterogeneity of Perfusion CT Imaging in the Early Brain Injury Phase: An Insight into aSAH Pathophysiology. *Brain Sci.* 2023 May;13(5):824. doi:10.3390/brainsci13050824
14. Kuo LT, Huang APH. The Pathogenesis of Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci.* 2021 May 10;22(9):5050. doi:10.3390/ijms22095050 PubMed PMID: 34068783; PubMed Central PMCID: PMC8126203.
15. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. *Front. Neurol.* 2018. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. doi:10.3389/fneur.2018.00292
16. Leclerc JL, Garcia JM, Diller MA, Carpenter AM, Kamat PK, Hoh BL, et al. A Comparison of Pathophysiology in Humans and Rodent Models of Subarachnoid Hemorrhage. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:71. doi:10.3389/fnmol.2018.00071 PubMed PMID: 29623028; PubMed Central PMCID: PMC5875105.

17. Lolli VE, Guenego A, Sadeghi N, Jodaitis L, Lubicz B, Taccone FS, et al. CT perfusion imaging in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. State of the art. *Front Radiol.* 2024 Oct 7;4. doi:10.3389/fradi.2024.1445676
18. Li K, Khan D, Fisher I, Muhammad S. *World Neurosurgery*, Vol 191. 2024. Systemic C-Reactive Protein Predicts Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Observational Study. doi:10.1016/j.wneu.2024.08.095
19. Shehabeldin M, Alderazi Y. Management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Southwest Respir Crit Care Chron.* 2017 Jul 19;5(20):33–43. doi:10.12746/swrccc.v5i20.410
20. Abdulazim A, Heilig M, Rinkel G, Etminan N. Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Triggers for Intervention. *Neurocrit Care.* 2023 Oct 1;39(2):311–9. doi:10.1007/s12028-023-01812-3
21. Starr R, Tadi P, Pflieghaar N. Brain Death. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538159/> PubMed PMID: 30844186.
22. Munakomi S, Margetis K, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/> PubMed PMID: 30020670.
23. Bae IS, Chun HJ, Choi KS, Yi HJ. Modified Glasgow coma scale for predicting outcome after subarachnoid hemorrhage surgery. *Medicine (Baltimore).* 2021 May 14;100(19):e25815. doi:10.1097/MD.00000000000025815
24. Yamada S, Nishida T, Takenaka T, Yamazaki H, Nakagawa R, Takagaki M, et al. Outcome prediction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage with world federation of neurological societies grade V (OPAS-V). *Acta Neurochir (Wien).* 2025;167(1):200. doi:10.1007/s00701-025-06611-7 PubMed PMID: 40702397; PubMed Central PMCID: PMC12287215.
25. Data Element: Hunt and Hess scale [Internet]. [cited 2026 Apr 12]. Available from: https://cde.nlm.nih.gov/deView?tinyId=CHASjVD9a_m
26. ResearchGate [Internet]. [cited 2026 Apr 12]. Table 12 . WFNS grading scale. Available from: https://www.researchgate.net/figure/WFNS-grading-scale_tbl1_282264083
27. Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, et al. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Feb;34(2):200–7. doi:10.1038/jcbfm.2013.208 PubMed PMID: 24281744; PubMed Central PMCID: PMC3915217.
28. van der Steen WE, Leemans EL, van den Berg R, Roos YBWEM, Marquering HA, Verbaan D, et al. Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 2019 Mar 1;61(3):247–56. doi:10.1007/s00234-019-02161-9
29. Đilvesi Đ, Cigić T, Papić V, Horvat I, Karan M, Vuleković P. The Fisher Grade in predicting a degree of cerebral vasospasm in patients after intracranial aneurysm rupture. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Apr;73(4):349–52. doi:10.2298/VSP140927021D PubMed PMID: 29308866.
30. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ.* 2018 Jan 18;360:j5745. doi:10.1136/bmj.j5745 PubMed PMID: 29348138.

31. Göttzsche J, Piffko A, Pantel TF, Westphal M, Dührsen L, Czorlich P, et al. Front. Neurol. 2022. Aneurysm Location Affects Clinical Course and Mortality in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. doi:10.3389/fneur.2022.846066
32. Ziu E, Suheb MZK, Mesfin FB. [Figure, Fischer and modified Fischer scale Contributed by Mahammed khan suheb] [Text] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2026 Apr 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/figure/article-29607.image.f7/>
33. Wilson L, Boase K, Nelson LD, Temkin NR, Giacino JT, Markowitz AJ, et al. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. J Neurotrauma. 2021 Sep 1;38(17):2435–46. doi:10.1089/neu.2020.7527 PubMed PMID: 33740873; PubMed Central PMCID: PMC8390784.
34. Yamal JM, Hannay HJ, Gopinath S, Aisiku IP, Benoit JS, Robertson CS. Glasgow Outcome Scale Measures and Impact on Analysis and Results of a Randomized Clinical Trial of Severe Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2019 Sep 1;36(17):2484–92. doi:10.1089/neu.2018.5939 PubMed PMID: 30973053; PubMed Central PMCID: PMC6709721.
35. ResearchGate [Internet]. [cited 2026 May 4]. Table 2 . Glasgow outcome scale (GOS) and Glasgow outcome scale... Available from: https://www.researchgate.net/figure/Glasgow-outcome-scale-GOS-and-Glasgow-outcome-scale-extended-GOSE_tbl2_272176279
36. Batista S, Bocanegra-Becerra JE, Claassen B, Rubião F, Rabelo NN, Figueiredo EG, et al. Biomarkers in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A short review. World Neurosurg X. 2023 Apr 22;19:100205. doi:10.1016/j.wnsx.2023.100205 PubMed PMID: 37206060; PubMed Central PMCID: PMC10189293.
37. Oros J, Voglis S, Bohmann FO, Qasem LE, Arendt CT, Keil F, et al. Use of thrombocyte count dynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage to predict cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: a retrospective monocentric cohort study. Sci Rep. 2025 Mar 21;15(1):9826. doi:10.1038/s41598-025-93767-y
38. Alessandro O, Rene W, Stefan W, Miodrag F, Martin S, Oliver B, et al. C-reactive protein elevation predicts in-hospital deterioration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. Acta Neurochir (Wien). 2022 Jul 1;164(7):1805–14. doi:10.1007/s00701-022-05256-0
39. Romero FR, Cataneo DC, Cataneo AJM. C-reactive protein and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage1. Acta Cirúrgica Bras. 2014;29:340–5. doi:10.1590/S0102-86502014000500009
40. Swiatek VM, Schiffner CJ, Kummer TT, Ehrhardt L, Stein KP, Rashidi A, et al. Data-Driven Analysis of Systemic Indicators Linking Stroke-Associated Pneumonia, Delayed Cerebral Ischemia, and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Clin Med. 2026 Jan;15(4):1359. doi:10.3390/jcm15041359
41. Shrestha GS. Lung maladies following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neuroanaesth Crit Care. 2017 Feb;04(04):S45–8. doi:10.4103/2348-0548.199948
42. Jayamanoharan S, Mangum JE, Stylli S, Ziogas J, Adamides AA. Association between elevated cerebrospinal fluid D-dimer levels and delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Clin Neurosci. 2020 Jun 1;76:177–82. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.041 PubMed PMID: 32321663.
43. Garland P, Morton MJ, Haskins W, Zolnourian A, Durnford A, Gaastra B, et al. Haemoglobin causes neuronal damage in vivo which is preventable by haptoglobin. Brain Commun. 2020 Jan 1;2(1):fcz053. doi:10.1093/braincomms/fcz053

44. Atakan B, Metin ŞA, Erhan TM. Threshold hemoglobin level for delayed cerebral ischemia: A single-center retrospective analysis. *Heliyon*. 2024 Dec 15;10(23). doi:10.1016/j.heliyon.2024.e40551 PubMed PMID: 39717603.
45. Stein M, Brokmeier L, Herrmann J, Scharbrodt W, Schreiber V, Bender M, et al. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction. *J Clin Neurosci*. 2015 Mar 1;22(3):530–4. doi:10.1016/j.jocn.2014.08.026 PubMed PMID: 25533213.
46. Escamilla-Ocañas CE, Rao CPV, Bershad E, Damani R. Temporal Relationship between Hyponatremia and Development of Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Retrospective Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Jun 1;29(6). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104789 PubMed PMID: 32205028.
47. Alabbas F, Hadhiah K, Al-Jehani H, Al-Qahtani SY. *Interdisciplinary Neurosurgery*, Vol. 22. 2020. Hyponatremia as predictor of symptomatic vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. doi:10.1016/j.inat.2020.100843
48. Giuliani C, Peri A. Effects of Hyponatremia on the Brain. *J Clin Med*. 2014 Dec;3(4):1163–77. doi:10.3390/jcm3041163
49. Kodliwadmath HB, Koppad SN, Desai M, Badiger SP. *International Surgery Journal*. 2016. Correlation of Glasgow outcome score to Glasgow coma score assessed at admission. doi:10.18203/2349-2902.isj20163172
50. Chawncchim AL, Mahajan C, Kapoor I, Sinha TP, Prabhakar H, Chaturvedi A. *Indian J Crit Care Med*. 2024. Comparison of Glasgow Coma Scale Full Outline of UnResponsiveness and Glasgow Coma Scale: Pupils Score for Predicting Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury. doi:10.5005/jp-journals-10071-24651