



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

VU MF Klinikinės medicinos institutas

Andrius Mašonis, VI kursas, 11 gr.

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Vazospazmo po plyšusios galvos smegenų aneurizmos diagnostika,
prevencija ir gydymo galimybės. Literatūros apžvalga**

**Vasospasm Following Ruptured Cranial Artery Diagnosis, Prevention and
Therapy: A Literature Review**

Darbo vadovas

Dr. Aidanas Preikšaitis

Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2026.

andrius.masonis@mf.stud.vu.lt

1. SANTRUMPOS	3
2. SANTRAUKA/ABSTRACT.....	5
3. RAKTAŽODŽIAI.....	6
4. ĮVADAS.....	6
5. DARBO METODIKA	7
6. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
6.1. Istorinis kontekstas	8
6.2. Vazospazmo patogenezė	8
6.2.1. Biocheminis mechanizmas	9
6.2.2. Neuralinis mechanizmas	13
6.3. Diagnostika	16
6.3.1. Pradinė rizikos stratifikacija ir prognostinės skalės	17
6.3.2. Transkranijinė doplerometrija (TCD).....	19
6.3.3. Kompiuterinė tomografija	22
6.3.4. Skaitmeninė subtrakcinė angiografija	24
6.3.5. Funkcinis smegenų vertinimas	27
6.3.6. Mašininis mokymas	29
6.4. Gydymas.....	30
6.4.1. Bazinė neurointensyvioji priežiūra	31
6.4.2. Prevencija	31
6.4.3. Ankstyvasis gydymas	35
6.4.4. Gelbėjimo terapija	37
7. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	38
8. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	39
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS	40

1. SANTRUMPOS

3-MST – 3-merkaptopiruvato sulfurtransferazė

A1, A2, A3 – priekinės smegenų arterijos segmentai

ACA – priekinė smegenų arterija (angl. *anterior cerebral artery*)

ADF – aktyvų depoliarizuojantis faktorius

ADR – alfa ir delta bangų galios santykis

AHA/ASA – Amerikos širdies asociacija / Amerikos insulto asociacija (angl. *American Heart Association / American Stroke Association*)

AKS – arterinis kraujo spaudimas (arterinis kraujospūdis)

aSAH – aneurizminis subarachnoidinis kraujavimas

AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*)

cAMP – ciklinis adenozinmonofosfatas

CBF – smegenų kraujo srautas (angl. *cerebral blood flow*)

CBV – smegenų kraujo tūris (angl. *cerebral blood volume*)

cEEG – nuolatinė elektroencefalografija (angl. *continuous EEG*)

CMD – cerebrinė mikrodializė

COX-2 – ciklooksigenazė-2

DAMP – pažeistos asocijuoti molekuliniai modeliai (angl. *damage-associated molecular patterns*)

DNR – dezoksiribonukleino rūgštis

DSA – skaitmeninė subtrakcinė angiografija (angl. *digital subtraction angiography*)

DWI – difuzijos svartiniai vaizdai (angl. *diffusion-weighted imaging*)

EBI – ankstyvasis smegenų pažeidimas (angl. *early brain injury*)

eICA – ekstrakranijinė vidinė miego arterija

eNOS – endotelinė azoto oksido sintetazė

ET-1 – endotelinas-1

GKS – Glazgo komos skalė

HU – Hounsfieldo vienetai

ICA – vidinė miego arterija (angl. *internal carotid artery*)

iNOS – indukuojama azoto oksido sintetazė

KM – kontrastinė medžiaga

KT – kompiuterinė tomografija

CTA – kompiuterinės tomografijos angiografija
CTP – kompiuterinės tomografijos perfuzija
LDR – laisvieji deguonies radikalai
M1, M2 – vidurinės smegenų arterijos segmentai
MCA – vidurinė smegenų arterija (angl. *middle cerebral artery*)
MFV – vidutinis tėkmės greitis (angl. *mean flow velocity*)
mFS – modifikuota Fisher skalė
MRA – magnetinio rezonanso angiografija
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
NIRS – artimosios infraraudonosios šviesos spektroskopija (angl. *near-infrared spectroscopy*)
NKT – natyvinė (nekontrastinė) kompiuterinė tomografija
NMDA – N-metil-D-aspartato receptoriai
nNOS – neuroninė azoto oksido sintetazė
NO – azoto oksidas
NPY – neuropeptidas Y
PbtO2 – smegenų audinio oksigenacija (dalinis deguonies slėgis smegenų audinyje)
PCA – užpakalinė smegenų arterija (angl. *posterior cerebral artery*)
PDE3 – fosfodiesterazė-3
PWI – perfuzijos svertiniai vaizdai (angl. *perfusion-weighted imaging*)
PŽD – plintančios žievinės depoliarizacijos (angl. *cortical spreading depolarizations*)
ROCK – su Rho susijusio baltymo kinazė
SAH – subarachnoidinis kraujavimas
SPG – pleištinio gomurio mazgas (lot. *ganglion sphenopalatinum*)
TBA – transluminalinė balioninė angioplastika
TCD – transkranijinė doplerometrija (angl. *transcranial dopplerometry*)
TNF- α – naviko nekrozės faktorius alfa
TOF – „Time-of-Flight“ (MRA technika)
VA – slankstelinė arterija (lot. *a. vertebralis*)
VSI – vėlyvoji smegenų išemija
WFNS – Pasaulinės neurochirurgų federacijos skalė (angl. *World Federation of Neurosurgical Societies*)

2. SANTRAUKA/ABSTRACT

Įvadas. Aneurizminis subarachnoidinis kraujavimas (aSAH) yra sunki galvos smegenų kraujotakos patologija, pasižyminti dideliu mirštamumu ir prastomis klinikinėmis išeitimis. Net ir sėkmingai izoliavus plyšusią aneurizmą, pacientams lieka didelė vėlyvosios smegenų išemijos (VSI) ir cerebrinio vazospazmo rizika. Šio darbo tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą, įvertinti naujausius aSAH nulemtą vazospazmo patogenetinius mechanizmus, šiuolaikinius diagnostikos ir gydymo algoritmus.

Metodika. Literatūros apžvalgai naudotos tarptautinės medicinos duomenų bazės. Analizuojamų klinikinių tyrimų, metaanalizių ir gairių publikavimo laikotarpis ribotas iki 10 metų. Literatūros atranka vykdyta orientuojantis į politopinę vazospazmo prigimtį, multimodalinį neuromonitoringą ir pakopinį gydymą.

Rezultatai. Literatūros analizė rodo, kad galvos smegenų vazospazmas po aSAH nėra tik miogeninis kraujagyslių spindžio sumažėjimas. Tai sudėtingos patofiziologijos neurovaskulinio vieneto reguliacijos sutrikimas apimantis endotelio disfunkciją, mikrocirkuliacijos pažeidą, neuroimuninį uždegimą ir plintančias žievines depoliarizacijas (PŽD). Norint anksti diagnozuoti šią ligą dar prieš atsirandant klinikiniam simptomams nebeužtenka vien klinikinio vertinimo ir angiografijos – šiuolaikinė medicina vis didesnę dėmesį skiria kompiuterinės tomografijos perfuzijai (KTP), transkranijinei doplerometrijai (TCD), multimodaliam neuromonitoringui ir dirbtinio intelekto algoritams. Gydymui neberekomenduojama 3H terapija, bet pereinama prie griežto euvolemijos palaikymo, indukuotos hipertenzijos ir neuroprotekcijos, o esant refrakteriniam spazmui – endovaskulinės cheminės ar mechaninės angioplastikos.

Išvados. Vazospazmo ir VSI valdymas reikalauja labai personalizuoto ir patofiziologiškai pagrįsto požiūrio. Nauji diagnostikos ir gydymo algoritmai leidžia laiku identifikuoti audinių hipoksiją ir pritaikyti terapines priemones taip sumažinant antrinės smegenų pažeidimo riziką.

Introduction. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) is a severe cerebrovascular pathology characterized by high mortality and disability rates. Even after successful isolation of a ruptured aneurysm, patients remain at high risk for delayed cerebral ischemia (DCI) and cerebral vasospasm. The aim of this work is to conduct a scientific literature review to evaluate the latest pathogenic mechanisms of aSAH-induced vasospasm and to review modern diagnostic and stepwise treatment algorithms.

Methods. International medical databases were used for the literature review, analyzing clinical trials, meta-analyses, and AHA/ASA guidelines from the past decade. Literature selection was focused on the complex nature of vasospasm, multimodal neuromonitoring, and escalated treatment.

Results. Literature analysis indicates that cerebral vasospasm is no longer treated solely as a myogenic narrowing of large vessels. It is a complex failure of the neurovascular unit, encompassing endothelial dysfunction, microcirculatory impairment, neuroimmune inflammation, and cortical spreading depolarizations (CSD). Clinical assessment or angiography alone is no longer sufficient for early diagnosis; an increasing role is played by computed tomography perfusion (CTP), transcranial Doppler (TCD), multimodal neuromonitoring (cEEG, microdialysis), and artificial intelligence (AI) algorithms. Treatment strategies have evolved from aggressive 3H therapy toward strict maintenance of euvolemia, neuroprotection (nimodipine), and induced hypertension. In cases of refractory vasospasm, endovascular chemical or mechanical angioplasty remains the primary rescue therapy, although the use of systemic vasodilators is limited by the vascular "steal" phenomenon.

Conclusions. The management of DCI and vasospasm after aSAH requires a personalized, pathophysiologically grounded approach. Modern diagnostic tools and a stepwise treatment algorithm allow for the timely identification of tissue hypoxia and the application of targeted interventions, thereby reducing the risk of secondary brain injury.

3. RAKTAŽODŽIAI

Aneurizminis subarachnoidinis kraujavimas, cerebrinis vazospazmas, vėlyvoji smegenų išemija, neurointensyvioji terapija.

4. ĮVADAS

Galvos smegenų arterijos aneurizmos plyšimas ir po jo sekantis subarachnoidinis kraujavimas (aSAH) yra viena destruktiviausių insulto formų, kurios sukiamas mirštamumas ir ilgalaikė invalidizacija išlieka itin aukšti(1). Nors šiuolaikinė mikrochirurgija ir endovaskulinė neurointervencija leidžia efektyviai izoliuoti plyšusią aneurizmą ir apsaugoti nuo pakartotinio kraujavimo, paciento išgyvenamumas ir neurologinė baigtis smarkiai priklauso nuo antrinių komplikacijų suvaldymo. Bene pavojingiausia iš jų – vėlyvoji smegenų išemija (VSI) ir cerebrinis vazospazmas, pasireiškiantys 4–14 parą po pradinio įvykio(2).

Istoriškai neurologinės būklės blogėjimas po aSAH buvo siejamas išimtinai su mechaniniu stambiųjų smegenų kraujagyslių susiaurėjimu, kurį sukelia aplink gyslas irstantys kraujo krešuliai. Remiantis šiuo siauru anatominiu požiūriu, ankstesni gydymo algoritmai agresyviai taikė tūrio plėtimą ir kraujo skiedimą (vadinamoji „3H terapija“), o diagnostika rėmėsi tik angiografijos vaizdais. Tačiau

pastarojo dešimtmečio neurofiziologiniai tyrimai atskleidė paradigmą: klinikinis paciento blogėjimas yra kur kas sudėtingesnis politopinis procesas. Jame dalyvauja mikrocirkuliacijos kolapsas, neuroimuninis uždegimas, oksidacinis stresas ir PŽD(3–5). Dėl šios priežasties angiografinis vazospazmas ir vėlyvoji smegenų išemija šiuolaikinėje literatūroje nebėra laikomi sinonimais.

Kompleksinė patofiziologija reikalauja visiškai naujo, į paciento individualią hemodinamiką orientuoto diagnostikos ir gydymo modelio(6). Šiandienos neurointensyviojoje terapijoje pirmenybė teikiama multimodaliam stebėjimui (KTP, TCD, cEEG)(7,8), leidžiančiam nustatyti audinių badavimą dar prieš atsirandant negrįžtamam infarktui, ir pakopiniam gydymui – nuo prevencinės neuroprotekcijos iki skubios endovaskulinės angioplastikos(9–11).

Darbo tikslas:

Atlikti mokslinės literatūros apžvalgą apie naujausius aneurizminio subarachnoidinio kraujavimo (aSAH) nulemtą vazospazmą ir vėlyvosios smegenų išemijos patogenetinius mechanizmus, diagnostikos bei gydymo metodus.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti ir susisteminti biocheminius bei neuralinius cerebrinio vazospazmo ir VSI išsivystymo mechanizmus.
2. Įvertinti šiuolaikinių radiologinių (KTA, KTP, DSA, MRT) ir neurofunkcinių (TCD, cEEG, CMD) diagnostikos metodų tikslumą ir pritaikomumą klinikinėje praktikoje.
3. Apžvelgti ir palyginti konservatyvaus bei endovaskulinio gydymo strategijas, išskiriant jų patofiziologinį pagrįstumą pakopinio gydymo algoritme.

5. DARBO METODIKA

Literatūros paieškai buvo pasitelktos PubMed, ClinicalKey, Google Scholar, ResearchGate ir ScienceDirect duomenų bazės. Paieškai buvo naudojami šie raktiniai žodžiai bei jų deriniai, įskaitant MeSH terminus: *intracranial vasospasm, aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), delayed cerebral ischemia (DCI), multimodal monitoring, pathogenesis, biomarkers, diagnostics, prevention, treatment, endovascular angioplasty, artificial intelligence*.

Vykdam straipsnių atranką buvo taikomi šie kriterijai:

1. Publikavimo laikotarpis: didžioji dalis šaltinių publikuoti per paskutinius 10 metų (2016–2026), taip siekiant užtikrinti duomenų aktualumą. Senesni šaltiniai naudoti kaip istoriniai artefaktai.
2. Kalba: įtrauktos tik publikacijos anglų kalba.

3. Prieinamumas: analizuoti tik viešai prieinami pilno teksto straipsniai.
4. Tyrimo tipas: pirmenybė teikta metaanalizėms, sisteminėms apžvalgoms bei atsitiktinių imčių tyrimams.

Paskutinė straipsnių paieška atlikta 2026 m. birželio 30 d.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1. Istorinis kontekstas

Nuo kraujo kiekio subarachnoidiniame tarpe priklausantis priekinių smegenų arterijų rato gyslų spazmas pirmą kartą aprašytas 1951 metais Ecker *et* Riemenschneider, kai autoriai pastebėjo, kad iš 29 tiriamųjų po plyšusios maišinės galvos smegenų aneurizmos, 6 komplikavosi vidinės miego, vidurinės smegenų arba priekinės smegenų arterijos drastišku spindžio sumažėjimu(12). Terminas „vazospazmas“ bandant paaiškinti bet kokią neurologinę paciento būklės pablogėjimą be reikiamų diagnostinių tyrimų neurochirurgų tarpe tapo toks populiarus, kad neurologai pradėjo reikšti skepsį(13), tik gerokai vėliau, pradėjus aktyviau tyrinėti šią ligą, buvo pastebėtas jos išėigų sunkumas – pavyzdžiui 1977 metais Saito *et al.* atliktoje kohortoje net 49% pacientų, išgyvenusių plyšusios galvų smegenų aneurizmos sukeltą subarachnoidinį kraujavimą, liko su grubia neurologine simptomatika(14), tiesa, operacijos skubumas ją atlikti per savaitę net ne nuo pakraujavimo, o po paties vazospazmo, kas tada buvo normalu, tačiau šiandienos neurochirurgijos standartų kontekste atrodo nebepriimtina. Nors intrakranijinė aneurizma ir jos ligavimas anksčiausiai aprašyti XIX amžiaus pabaigoje(15), jų ankstyva diagnostika išliko vargana, operacijos skubumui, būtinybei ir liekamųjų neurologinių reiškinių prognostikai paprastai naudota 1968 metais Hunt ir Hess pristatyta skalė, kuri beje greitai įvertinimui naudojama iki šiol. Technologinę vaizdinių tyrimų revoliuciją sukėlė aštuntajame dešimtmetyje pasirodžiusi kompiuterinė tomografija, pakeitusi SAH diagnostikos algoritmą ir, nors ankstyvieji aparatai išsiskyrė prasta skiriamąja erdvine geba, dėl savo neinvazinės skvarbos į giliausias smegenų struktūras daugelio neuromokslininkų XX amžiaus svarbiausiu išradimu praminta technologija(16) greitai tobulėjo ir netruko tapti vienu pagrindinių įrankių galvos smegenų aneurizmų bei vazospazmo diagnostikoje.

6.2. Vazospazmo patogenezė

Žmogaus kraujotakos sistema yra evoliuciškai prisitaikiusi prie įvairių tiek aplinkos, tiek vidinių faktorių, gali kompensuoti tiek nedidelius kraujo tūrio pokyčius, atsirandančius dėl dehidratacijos, tiek

ūmų nukraujavimą siekiantį iki 30% viso kraujo tūrio(17). Endotelio pažeidimas lemia vidurinio arterijos sluoksnio susitraukimą – kraujagyslės spazmą – tai yra pirmasis hemostazės žingsnis, kurį seka trombocitų agregacija bei koaguliacija. Daugumoje scenarijų tai yra sveikas ir labai naudingas procesas, tačiau galvos smegenų arterijos tam tikrais atvejais elgiasi kitaip.

Galvos smegenų arterijos plyšimas sukelia nevaldomą kraujavimą į subarachnoidinę tarpą, smegenų parenchimą ar skilvelių sistemą. 10-15% pacientų, plyšus galvos smegenų arterijos aneurizmai, į ligoninę atvykti nebespėja ir miršta, bet net ir išgyvenę bei sulaukę adekvataus gydymo susiduria su labai sunkiomis komplikacijomis, kurios taip pat gali sukelti invalidizaciją ir net mirtį. Tokias baigtis gali sukelti išsivystęs vazospazmas arba vėlyvoji smegenų išemija. Tik apie 30% pacientų grįžta į normalų, nuo kitų žmonių visiškai nepriklausomą gyvenimą(18).

Pirmieji straipsniai apie vazospazmą pabrėžė kraujagyslės tempimą kaip vieną pagrindinių patogenezės faktorių(12), todėl nors ryšys tarp subarachnoidinio prikraujavimo jau aprašytas, kraujagyslių susiaurėjimas gydytas hipovolemija ir susilaikymu nuo bet kokių chirurginių manipuliacijų. Šiais laikais mūsų suvokimas apie vazospazmo patogenezę yra gerokai prasiplėtęs ir veiksnius, sukeliančius šią ligą, galime grubiai sugrupuoti į dvi kategorijas: biocheminį ir neuralinį mechanizmus.

6.2.1. Biocheminis mechanizmas

6.2.1.1. Endotelio disfunkcija

Sveikas endotelis atlieka esminę funkciją reguliuojant kraujagyslės tonusą ir audinių perfuziją gamindamas įvairias biologiškai aktyvias molekules(19). Po aSAH išsiskyrę toksiški kraujo irimo produktai pažeidžia endotelį ir sukelia funkcinį jo nepakankamumą. Tai sutrikdo natūralių vazodilatatorių gamybą, indukuoja vazokonstriktorių išsiskyrimą bei aktyvuoja uždegiminį procesą, taip sukuriant palankias sąlygas stipriam ir užsitęsusiam kraujagyslių spazmui bei antriniam išeminiam pažeidimui susidaryti(20).

6.2.1.1.1. Azoto oksidas

Azoto oksidas (NO) yra stipriu vazodilataciniu ir priešuždegiminiu poveikiu pasižyminti už įvairius vazomotorinės homeostazės mechanizmus atsakinga signalinė molekulė(21). Kraujavimo metu subarachnoidiniame tarpe susidaręs krešulys, o tiksliau jame esantis hemoglobinas, yra azoto oksido rišiklis (*scavenger*), dėl ko jo biologinis prieinamumas gerokai sumažėja(22). Didžioji dalis NO yra pagaminama endotelinės azoto oksido sintetazės (eNOS) iš L-arginino(23). Jo gamybai reikia daug kofaktorių: tetrahidrobiopterino, flavino adenino dinukleotido, flavino mononukleido, kalmodulino ir protoporfirino IX.

6.2.1.1.2. Endotelinas-1

Peptidų klasės junginys endotelinas-1 (ET-1) yra laikomas stipriausiu endogeniniu žmogaus vazokonstriktoriumi, jo ekscesas smarkiai veikia vaskulinės homeostazės svarstyklės į konstrikcijos kaskados pusę(24). Išaugusi ET-1 koncentracija smegenų skystyje pasiekia piką praėjus 3–4 dienoms po kraujavimo ir tiesiogiai koreliuoja su angiografinio vazospazmo išsivystymu bei jo sunkumu(25). Šiuolaikinėje literatūroje pabrėžiama, kad šį peptidą gamina ne tik endotelio ląstelės, bet ir astrocitai.

6.2.1.1.3. Vandenilio sulfidas

Vandenilio sulfidas yra lakios, mažos molekulinės masės, pūvančių kiaušinių kvapo, bespalvės dujos, kurios organizme atlieka signalinę funkciją, nes dėl savo fizinės savybės gerai tirpti tiek vandenyje, tiek riebaluose, pereina plazminę membraną. Didžioji dalis vandenilio sulfido smegenys yra pagaminama cistationino-β-sintetazės (CBS) astrocituose ir 3-merkaptopiruvato sulfurtransferazės (3-MST) neuronuose. Šis cheminis junginys organizmo terpėje pasklidęs arba kaip ištirpusios H₂S dujos, arba kaip natrio bisulfido (NaSH) druska. Vandenilio sulfidas taip pat pasižymi neuroprotekcinio poveikiu, kelios studijos rado ryšį tarp SAH ir H₂S koncentracijos sumažėjimo.(26)

6.2.1.2. Intraląsteliniai signalai

Neurovaskulinio vieneto ląstelių paviršiuje priimti išoriniai signalai (kraujo irimo produktai, prouždegiminiai citokinai ar katecholaminai) ląstelės viduje moduliuoja raumenų susitraukimo aparatą ir genų ekspresiją, taip ūminę reakciją paversdami ilgalaikiu spazmu(25).

6.2.1.2.1. Sutrikusi elektrolitų homeostazė

Į subarachnoidinį tarpą išsiliejusio kraujo ląstelėms yrant, į aplinką (cerebrospinalinį skystį) išsiskiria keli elektrolitai, iš jų kalio ilgalaikis padidėjimas intraląsteliniam tarpe paveikia natrio-kalio siurblio (Na⁺/K⁺ ATPazės) normalią veiklą selektyviai sumažindamas jo aktyvumą. Dėl sutrikusios elektrolitų pusiausvyros astrocitai, kraujagyslių miocitai ir pericitai savo sarkoendoplazminiuose tinkluose pradeda kaupti didelius Ca²⁺ jonus kiekius. Kai smegenis paveikia aktyvumo banga (plintanti depoliarizacija), suprafiziologiniai kiekiai kalcio išeina iš ląstelės ribų, kas lemia stiprų ir ilgalaikį kraujagyslių raumenų susitraukimą(22).

6.2.1.2.2. Rho kinazė

Lygiųjų kraujagyslių raumenų susitraukimą sąlygoja ne tik kalcis, bet ir su Rho susijusio baltymo kinazė (ROCK). Depoliarizacijos lemtas ūmus kalcio jonų antplūdis pradeda ir palaiko pirminį raumenų susitraukimą, tačiau jo koncentracija po kiek laiko susinormalizuoja. ROCK palaiko spazmą fosforilinant LIM kinazę, kuri per ADF/kofiliną inaktyvuoja aktino depoliarizaciją, tiesiogiai trumpina aktino fibriles

fosforilinant miozino lengvasias grandines (MLC) ir inhibuoja MLC fosfatazę, kuri turėtų pastarąjį procesą slopinti, ir taip skatina ląstelės sensitizaciją kalciumui. Taip pat pastebėtas ROCK aktyvumo padidėjimas priešinga kraujo tėkmei kryptimi nuo pažeidimo, kas indikuoja kinazės aktyvaciją autonomine nervų sistema(27).

6.2.1.2.3. Proteinkinazė

Proteinkinazė C (PKC) turi svarbų vaidmenį palaikant kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusą ir yra laikoma vienu pagrindinių mechanizmų, lemiančių stambiųjų smegenų arterijų susitraukimą po subarachnoidinio kraujavimo. Kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse ši fermentą aktyvuoja išsiliesio kraujo irimo produktai, oksidacinio streso mediatoriai bei membranos receptorių stimuliacijos metu fosfolipazės C gaminamas diacilglicerolis (DAG)(28). Nustatyta, kad ši procesą ląstelėje papildomai stiprina padidėjusi kalcij surišančių baltymų (S100B, S100A1) ekspresija(25). Ląstelės viduje PKC palaiko ir stiprina kraujagyslių spazmą keliais skirtingais lygmenimis. Pirmiausia, ji sukelia stiprią kalcio sensitizaciją inaktyvuodama miozino lengvųjų grandinių fosfatazę (MLCP) ir fosforilina atsipalaidavimą skatinančius baltymus, tokius kaip kaldesmonas, todėl raumuo efektyviai „užrakinamas“ susitraukimo būsenoje net ir nesant reikšmingo intraląstelinio kalcio kiekio padidėjimo(29). Antra, PKC tiesiogiai moduliuoja jonų kanalų veiklą – ji fosforilina ir suaktyvina nuo įtampos priklausomus kalcio kanalus bei slopina atpalaiduojančius kalio kanalus, taip palaikydama membranos depoliarizaciją ir lygiojo raumens susitraukimą. Galiausiai, PKC aktyvacija skatina pataloginį kraujagyslių struktūrinį remodeliavimąsi ir susitraukimą moduliuojančių receptorių, tokių kaip endotelino bei serotoninino, raiškos padidėjimą – tai ilgainiui paverčia kraujagyslę patologiškai hiperreaktyvia įvairiems cirkuliuojantiems agonistams ir palaiko lėtinį kraujagyslių susiaurėjimą(25).

6.2.1.3. Oksidacinis stresas

Oksidacinis stresas po SAH yra labai svarbus faktorius vazospazmo patogenezėje, nes smegenų metabolinis deguonies poreikis yra didžiulis. Fiziologinėmis sąlygomis LDR koncentracijos lygis smegenyse yra valdomas endogeniniu su gliutationu susijusiu keliu, tačiau po kraujavimo padidėjęs metabolinis poreikis ir sumažėjęs audinių maitinimas lemia perteklinę laisvųjų deguonies radikalų (LDR) gamybą, kurie pažeidžia kraujo-smegenų barjerą, peroksiduoja riebalus taip dar labiau užvesdami ydingą ratą.

6.2.1.3.1. Kraujo irimo produktai

Subarachnoidiniame tarpe yrantys eritrocitai į aplinką išskiria oksihemoglobina, kuris subarachnoidiniame tarpe oksiduojasi į methemoglobina, šio proceso metu atsiranda superoksido radikalų. Vėliau nestabilus methemoglobinas skyla ir atpalaiduoja savo prostetinę grupę – hema. Šiuos

produktus normaliomis sąlygomis suriša haptoglobinas ir hemopeksinas, tačiau SAH metu sistema dekompensuoja ir lipofiliška hemo molekulė pradeda terptis(30) į ląstelių membranas ten sukeldama lipidų peroksidaciją ir tiesioginį citotoksiškumą. Hemą skaido hemo oksigenazė (HO-1) iki biliverdino (kuris vėliau virsta netirpiu bilirubinu), CO ir Fe^{2+} . Laisva geležis organizme yra ypač pavojinga dėl savybės keisti savo valentingumą – tai ne tik leidžia hemoglobiniui pernešti deguonį, bet ir katalizuoja vandenilio peroksido skilimą į hidroksilo radikalą ir joną. Ši reakcija vadinama Fentono (*Fenton*) vardu, kuris nustatė, kad geležies druskos ženkliai padidina vandenilio peroksido oksidacinį poveikį, be to su H_2O_2 sureagavusi divalentė geležis vėl gali grįžti iš trivalentės į divalentę reaguodama su superoksidu suformuodama nenutrūkstamą Haber-Weiss ciklą – mokslinėje literatūroje aprašoma tiesioginė DNR pažaida žiurkės smegenyse suleidus FeCl_2 (31). Kitas labai svarbus ekstraceliulinio hemoglobino irimo aspektas yra jau minėtas, ilgą laiką laikytas tik inertiniu metabolizmo produktu, bilirubinas, kuris veikiamas subarachnoidiniame tarpe susikaupusių laisvųjų deguonies radikalų oksiduojamas iki Z-BOX A ir Z-BOX B (angl. *bilirubin oxidation products*, BOXes). Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad šie junginiai yra tiesiogiai atsakingi už smulkių arteriolių konstrikciją *in vivo*(20).

6.2.1.3.2. Citokinai

Į subarachnoidinį tarpą patekusios kraujo dalys ir jo skilimo produktai, kitaip vadinami *damage-associated molecular patterns* (DAMP) yra atpažįstamas neuroglijos paviršiuje esančių Toll-like receptorių (TLR4), kurie paleidžia signalinę kaskadą pasibaigiančią branduolio faktoriaus kappa-B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) translokacija į branduolį ir uždegiminių pro-interleukinų bei citozolinės inflamomosos komponentų gamybą(20) įskaitant pro-IL-1 β , pro-IL-18. Kad inflamomsa susiformuotų, jai reikalingi NLRP3, ASC, pro-kaspazė-1 ir dirgiklis, kurio subarachnoidiniame tarpe dėl kraujavimo ir kraujo skilimo jau pilna – LDR, kalio jonai. Susiformavusi inflamomsa savo NLRP3 dalimi reaguoja į DAMP, aktyvina kaspazę ir karo neaktyvius interleukinus iki aktyvių jų formų bei gasderminą D (GSDMD), kuris vėliau lemia užprogramuotą uždegiminę ląstelės žūtį, vadinamą pirolize ir jau aktyvių IL-1 β bei IL-18 patekimą į subarachnoidinį tarpą(32). Šie signaliniai baltymai ne tik sukelia ir stiprina vietinį uždegimą, bet ir, skatinant endotelio adhezijos baltymų raišką, pritraukia periferinius neutrofilus bei makrofagus, kurie dar labiau didina citokinų (TNF- α ir IL-6) bei laisvųjų radikalų gamybą(33), o IL-1 β dar ir stiprina $\text{NF-}\kappa\text{B}$ signalinį kelią taip užvesdamas ydingą uždara ratą bei tiesioginę neuronų žūtį.

Kitas svarbus TLR4/ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ mechanizmo produktas yra ciklooksigenazės-2 (COX-2) geno raiškos indukcija. Šis fermentas iš arachidoninės rūgšties gamina vazokonstriktiniu veikimu pasižymintį tromboksaną ir prouždegiminį prostaglandiną – jie atsakingi už ankstyvąjį lokalių kraujagyslių spazmą(34).

6.2.1.3.3. Laisvieji deguonies radikalai

Laisvųjų deguonies radikalų (LDR) atsiradimas yra daugiapolis procesas apimantis tiek fermentines sistemas (NADPH, mieloperoksidazė), tiek ląstelių organeles, tiek paprastas chemines reakcijas. Kaip jau anksčiau minėta, yrant kraujui susidaro laisva geležis, kuri dalyvaudama Fentono reakcijoje, priklausomai nuo savo valentingumo, iš vandenilio peroksido gamina arba hidroksilo, arba hidroperoksilo radikalus(35). Be to išemijos metu, suprastėjus audinių oksigenacijai, LDR sintetezė suaktyvėja ir dėl sutrikusios mitochondrijų elektronų pernašos grandinės – elektronų nutekėjimas įtakoja superoksido anijonų (O_2^-) ir vandenilio peroksido (H_2O_2) susidarymą(36). Didėjanti LDR koncentracija ląstelėje aktyvuoja fosfolipazę A2 (PLA2), kuri iš ląstelės membranos atpalaiduoja arachidono rūgštį – COX-2 substratą citokinų gamybai(20). Taip pat LDR veikia ir kaip DAMP, kuriuos aptinka TLR-4 receptoriai ir inicijuoja uždegiminę kaskadą ardančią kraujo-smegenų barjerą skatinant matricos metaloproteinazės-9 (MMP-9) raišką bei membranos lipidų peroksidacijos procesą(36). Kraujagyslėse LDR lemtas oksidacinis stresas iškreipia vazotonuso reguliaciją: radikalai išnaudoja pagrindinį vazodilatatorių azoto oksidą (NO), jį versdami toksišku peroksinitritu, tuo pat metu LDR reaguoja ir su PLA2 atpalaiduota arachidono rūgštimi sukurdami itin stiprius vazokonstriktorius – F2-izoprostanus(37). Susikaupę izoprostanai, oksidacinio streso stimuliuotas endotelino-1 išsiskyrimas kartu su kalio kanalų slopinimu, padidėjusia kalcio koncentracija bei proteinkinazės C raiška lygiuosiuose raumenyse lemia ilgalaikį kraujagyslių spazmą, kuris pasireiškia vėlyvąja smegenų išemija(20,36,37).

6.2.2. Neuralinis mechanizmas

Neuralinė vazospazmo po galvos smegenų arterijos aneurizmos plyšimo patogenezė išsivysto kaip sudėtingas viso neurovaskulinio vieneto nepakankamumas ir autonominė disfunkcija(19). Pastarojo dešimtmečio literatūra paneigė požiūrį, kad vazospasmas yra grynai miogeninė kraujagyslių reakcija į išsiliejusį kraują – dabar tai suprantama kaip struktūrinis ir funkcinis nervinės reguliacijos išsekimas.

6.2.2.1. Simpatinės nervų sistemos hiperaktyvacija

Plyšus galvos smegenų aneurizmai į kaukolę staigiai pasipila arterinis kraujas, kuris dėl uždaros erdvės ir audinių nespūdumo per sekundės dalį intrakranijinį slėgį sukelia iki arterinio – tai lemia kraujavimo, bet kartu ir smegenų perfuzijos, sustojimą – kitais žodžiais praeinančią globalią išemiją(19). Staigi pagumburio išemija ir smegenų kamieno kompresija(38) sukelia tai kas literatūroje vadinama „autonomine audra“ arba katecholaminų banga – epinefrinas, norepinefrinas, dopaminas masiškai skiriasi iš simpatinių nervų galūnių bei antinksčių šerdies(39) į sisteminę kraujotaką ir smegenų skystį.

Galvos smegenų kraujotakoje norepinefrinas yra pagrindinis tonuso reguliatorius, tačiau jo poveikis yra heterogeniškas priklausomai nuo gyslos stambumo – stambias arterijų rato kraujagysles veikia per α -1 adrenerginius receptorius siaurina kraujagyslės spindį, o parenchimines arterioles per β receptorius dilatuoja(40), taip bandant kompensuoti kraujotakos trūkumą, visgi jo poveikį dažniausiai nusveria proksimalinių kraujagyslių spazmas.

6.2.2.2. Vazokonstriktinių neuropeptidų disbalansas

Kartu su klasikiniais katecholaminais iš simpatinių nervų galūnių išsiskiria ir neuropeptidas Y (NPY)(41,42), tai yra vienas stipriausių žinomų ilgalaikių vazokonstriktorių žmogaus organizme. Skirtingai nei norepinefrinas, su kuriuo šis neuropeptidas ir išsiskiria, NPY sukelia itin ilgą kraujagyslių lygiųjų raumenų susitraukimą, kuris dažnai nereaguoja į standartinius kraujagysles plečiančius vaistus. Literatūra nurodo, kad NPY veikia per $G\beta\gamma$ signalinį subvienetą, kuris lemia kalcio mobilizaciją ir kontraktilinio aparato jautrumą(41).

6.2.2.3. Apsauginių vazodilatacinių refleksų išsekimas

Sveikose smegenyse kraujagysles nuo pernelyg stipraus susitraukimo saugo trigeminovaskulinis refleksas(40). Trišakio nervo sensorinės skaidulos yra apsupusios kraujagysles ir reaguoja į susiaurėjusių jų spindį išskiriant vazodilatacinius neuropeptidus: su kalcitonino genu susijusį peptidą (CGRP) ir substanciją P(43). SAH metu ši sistema išeikvojama ir nebepajėgia palaikyti normalaus kraujotakos pralaidumo.

CGRP yra pagrindinis trigeminovaskulinio reflekso efektorius ir stipriausias žinomas endogeninis vazodilatatorius(43). Išsiskyręs iš nervinių galūnėlių, jis jungiasi prie komplekso, kurį sudaro į kalcitoniną panašus receptoriaus (CLR) ir receptoriaus aktyvumą modifikuojantis baltymas 1 (RAMP1). Šio komplekso aktyvacija lygiųjų raumenų ląstelėse sukelia cAMP kaupimąsi, kalcio ir NO išsiskyrimą, kas galiausiai lemia kraujagyslės tonuso atsipalaidavimą(43).

Kartu su CGRP iš simpatinių nervų galūnių išsiskiria ir substancija P, ir nors ji turi vazodilatacinį poveikį, subarahnoidinio kraujavimo fone šis neuropeptidas turi kitokį vaidmenį – didina kraujagyslių sienelės pralaidumą, pritraukia imunines ląsteles ir jas kaupia perivaskulinėje erdvėje(42,44), taip didinant vietinį uždegimą ir indukuojant kitus biocheminius vazospazmo mechanizmus.

6.2.2.4. Kraujagyslių inervacijos fizinė degradacija

Vėlyvesnėse SAH stadijos funkcinis nervinės reguliacijos išsekimas pereina į fizinę kraujagyslių inervuojančių skaidulų (*nervi vasorum*) pažaidą. Dėl oksihemoglobino poveikio ir neuroninės azoto oksido sintetazės (nNOS) išeikvojimo prasideda struktūrinė cerebrinių arterijų denervacija(45).

Pagrindinis *nervi vasorum* destrukcijos veiksnys yra po aneurizmos plyšimo subarachnoidiniame tarpe susikaupusio oksihemoglobino neurotoksinis poveikis – jis skatina LDR susidarymą ir tiesioginį perivaskulinių aksonų membranos pažeidimą per lipidų peroksidaciją(19).

Fiziologinėmis sąlygomis perivaskulinės nervinės skaidulos nNOS dėka nuolat gamina vazodilatacinį azoto oksidą, kuris nuolat palaiko bazinį kraujagyslės atsipalaidavimą(40). Dėl suirusios kraujagyslių invervacijos besivystantis vazospazmas tampa ilgalaikis ir sunkiai grįžtamas.

Nervų pažeidimą dar labiau gilina neuroimuninė sąveika. Kraujagyslės sienelėje smarkiai padidėja indukuojamos azoto sintetazės (iNOS) ekspresija, kuri gamina didžiulį azoto oksido kiekį. Subarachnoidinėje aplinkoje po kraujavimo NO iškart reaguoja su oksidacinio streso metu susidariusiais superoksido radikalais ir virsta itin toksišku peroksinitrito (ONOO^-) junginiu(46). Peroksinitritas toliau naikina nervines galūnėles ir endotelį peroksiduodamas membranų lipidus.

6.2.2.5. Plintančios žievinės depoliarizacijos

Plintančios žievinės depoliarizacijos (PŽD, angl. *cortical spreading depolarizations*, CSD) yra lėtai sklindančios (1-3 mm/min greičiu(25,43)) neuronų ir glijos ląstelių depoliarizacijos. Tai yra svarbus ankstyvo smegenų pažeidimo (EBI) ir VSI po SAH patogenetinio mechanizmo komponentas(5).

PŽD prasideda apie 1 minutę po kraujavimo dėl sumažėjusios smegenų perfuzijos. Išsekus ATP atsargoms, sutrinka Na^+/K^+ siurblio veikimas ir atsidaro pasyvūs jonų kanalai(38). Vėliau PŽD bangas indukuoja ir palaiko kraujo irimo produktai, kalio jonai ir glutamatas(34–36). NMDA receptoriai ir nuo įtampos priklausantys kalcio jonų kanalai užtikrina teigiamą proceso grįžtamąjį ryšį – todėl banga nuolat plinta į gretimus sveikus audinius. PŽD bangos kryptis aprašoma skirtingai – vieni autoriai teigia, kad plitimas vyksta iš kaktinės skilties link pakaušio, kiti atvirkščiai(25,43) – tai gali priklausyti nuo pradinio trigerio lokalizacijos ir pobūdžio.

Sveikame audinyje plintanti depoliarizacijos banga smarkiai padidina metabolinį poreikį, kurį organizmas kompensuoja dilatuodamas kraujagysles, kad būtų atkurtas jonų gradientas. Subarachnoidinio kraujavimo pažeistose smegenyse šis procesas yra gerokai apsunkintas aukščiau minėtų mechanizmų, todėl kraujagyslės praranda galimybę išsiplėsti. Šiuo atveju PŽD sukelia sunkią ir užsitęsusią vazokonstrikciją – plintančią išemiją(4).

Plintančios žievinės depoliarizacijos metu dėl iš sujaudintų neuronų išsiskyrusio glutamato aktyvuojami astrocitai per metabotropinius glutamato receptorius (mGluR). Tai pakelia Ca^{2+} koncentraciją astrocitų kojytėse ir galiausiai atidaro kalcio jonų aktyvuojamus kalio kanalus. Kai perivaskulinėje erdvėje K^+ pakyla iki 20 mM, lygiųjų raumenų ląstelės depoliarizuojasi ir įvyksta

parenchiminių arteriolių spazmas. Taip pat PŽD metu aktyvuoti astrocitai vazokonstrikciją veikia ir tiesiogiai – išskiria prostaglandinus ir tromboksaną(25).

Plintanti smegenų išemija drastiškai pablogina audinių perfuziją. Padidėjęs metabolinis poreikis depoliarizacijos bangos metu sukuria gilią audinių hipoksiją, kuri veda prie neuronų žūties, reaktyvios gliozės ir židinių žievės nekrozių(4). Tyrimai nurodo, kad po SAH išsivysčiusios PŽD bangos smarkiai padidina VSI tikimybę(4), todėl tai yra svarbus terapinis taikiny.

6.3. Diagnostika

Galvos smegenų kraujagyslių vazospazmo po subarachnoidinio kraujavimo diagnostika yra ypač sudėtingas, tačiau gyvybiškai svarbus uždavinys. Nors VSI diagnozei patvirtinti neurologinis stebėjimas išlieka patikimiausiu būdu, tai yra ribotas ar visai neįmanomas išteklius sunkiems, komos būklės ar seduotiems pacientams(47,48). Tam yra būtini neurofiziologiniai ir radiologiniai tyrimai.

Pastarųjų dešimtmečių patirtis iš esmės pakeitė požiūrį į VSI diagnostiką ir patogenezę(49). Anksčiau manyta, kad stambiųjų kraujagyslių angiografinis spazmas yra pagrindinė ir vienintelė vėlyvosios smegenų išemijos priežastis(48), visgi šiandien pripažįstama, kad VSI yra politopinio proceso rezultatas, kurį lemia ne tik klasikinis kraujagyslių susiaurėjimas, bet ir EBI, mikrocirkuliacijos pažaida, neuralinės bei kraujagyslinės autoreguliacijos sutrikimas, uždegimas ir plintančios žievinės depoliarizacijos(47,49–51).

Dėl sudėtingos ir daugialypės VSI patofiziologijos klinikinėje praktikoje yra būtinas multimodalinis stebėjimas – tai apima platų tyrimų spektrą: nuo greitų neinvazinių metodų tokių kaip Hunt-Hess skalė, kompiuterinė tomografija (KT) ar transkranijinė doplerometrija (TCD)(51), iki modernaus funkcinio ir kartais invazinio vertinimo kaip elektroencefalografija, spektroskopija beveik infraraudonųjų spindulių lazeriu (NIRS) ar tarpląstelinio skysčio mikrodializės(49,52). Kiekvienas metodas suteikia skirtingą ir vienas kitą papildančią perspektyvą apie smegenų perfuziją, metabolizmą ir bendrą funkciją.

Daugelis tradicinių diagnostinių įrankių, kaip TCD ar angiografija, kraujagyslių spazmą konstatuoja jau *post factum* – jau pasireiškus klinikiniams požymiams, todėl, siekiant sukurti jautrų ir specifiską ankstyvosios diagnostikos ir prognostikos algoritmą, ypatingas dėmesys vis dažniau atitenka kraujo ir cerebrospinalinio skysčio biomarkeriams(47,53). Literatūroje yra duomenų, kad uždegiminiai ir endotelio disfunkcijos žymenys (pvz.: interleukinas-6 (IL-6), endotelinas-1 (ET-1), S100B baltymas, lipidų peroksidacijos metabolitai) pradeda kilti vazospazmui radiologiškai ar kliniškai dar

neišsivysčius(47). Biomarkerių koncentracijos stebėjimas suteikia sveikatos priežiūros komandai numatyti vykstančius patofiziologinius pokyčius ir taikyti prevencines priemones.

Šiame skyriuje bus detaliai aptariami pagrindiniai instrumentiniai tyrimai ir multimodalinio stebėjimo metodai, padedantys laiku identifikuoti padidėjusią vazospazmo riziką ir optimizuoti pacientų gydymo strategiją.

6.3.1. Pradinė rizikos stratifikacija ir prognostinės skalės

Ankstyvas paciento rizikos grupės įvertinimas yra būtinas rūšiuojant pacientus, dėliojant klinikinius prioritetus ar norint laiku pritaikyti intervencijas. Diagnostinės skalės – tai universali kalba tarp skirtingų specialybių gydytojų nusakant ligonio būklę.

6.3.1.1. Klinikinis būklės įvertinimas

Paciento neurologinė būklė hospitalizacijos metu atspindi pirminio kraujavimo sukeltą traumą ir tiesiogiai indikuoja antrinių komplikacijų riziką(54). Hunt-Hess bei Pasaulinės neurochirurgų federacijos (WFNS) skalės yra pagrindiniai klinikinio vertinimo įrankiai(55,56). Hunt-Hess, nors ir istoriškai reikšminga, dažnai kritikuojama dėl subjektyvaus vertinimo (ypač skiriant II-III laipsnius(55)), o WFNS yra objektyvesnė, nes jos vertinimas pagrįstas Glazgo komos skale (GKS) ir motoriniu deficitu(55,57).

1 lentelė. Klinikinės vertinimo skalės

Laipsnis	WFNS	Hunt-Hess
I	GKS 15	Besimptomis, lengvas galvos skausmas
II	GKS 13-14	Stiprus galvos skausmas, meningizmas, kraniospinaliniai nervų paralyžiai
III	GKS 12-13 + motorinis deficitas	Somnolencija, sumišimas, lengvas motorinis deficitas
IV	GKS 7-12 +/- motorinis deficitas	Stuporas, vidutinis/sunkus motorinis deficitas
V	GKS 3-6 +/- motorinis deficitas	Gili koma, decerebracija

Tyrimai rodo, kad modifikavus WFNS skalę, ji gali tapti dar tikslesnė. PAASH skalė apima išskirtinai tik GKS balus taip dar labiau užkertant kelią bet kokiam ištyrimo subjektyvumui(57).

Vazospazmo rizikos bei paciento būklės sunkumo vertinimas neturėtų apsiriboti tik momentiniu matavimu hospitalizacijos pradžioje, bet būti tęsiniu stebėjimu. DCISS (angl. *delayed cerebral ischemia scoring system*) modelis įrodo, kad dinaminiai parametrai kaip 2 ar daugiau balų sumažėjimas GKS skalėje, naujai atsiradęs neurologinis deficitas ar padidėjęs paciento nerimastingumas yra reikšmingi vėlyvosios smegenų išemijos indikatoriai. Pavyzdžiui naujas neurologinis deficitas didina VSI riziką beveik 5 kartus(58). Be neurologinių ir fiziologinių testų, dar galima naudoti ir psichiatrinį, kuriuo siekiama įvertinti ligonio dėmesį – prašoma skaičiuoti atbulai nuo 20 iki 1. Šis testas pasižymi 91% teigiama prognostine verte nustatant vazospazmą, ypač priekinėje smegenų kraujotakoje(59).

6.3.1.2. Radiologinis būklės vertinimas

Subarachnoidinės hematomos dydis ir lokalizacija yra vienas stipriausių vazospazmo prognostinių faktorių. Kraujo skilimo produktai tiesiogiai sukelia kraujagyslių susiaurėjimą per endotelio disfunkciją, lygiųjų raumenų susitraukimą kraujagyslės sienelėje bei uždegiminius veiksnius(60,61).

1980 metais sukurta Fisher skalė buvo pirmasis standartizuotas instrumentas, skirtas vazospazmo rizikai pagal kompiuterinės tomografijos (KT) vaizdus. Nors ir revoliucinė, skalė turėjo trūkumų, dėl kurių 3-iojo laipsnio grupė dažnai turėdavo didesnę riziką išsivystyti klinikinį vazospazmą nei 4-ojo(62,63). Šis paradoksas paskatino modifikuotos Fisher (mFS), dar vadinamos Frontera, skalės atsiradimą 2006 metais. Ji vertina ne tik subarachnoidinės hematomos storį KT pjūvyje, bet ir intraventrikulinės hemoragijos buvimą – tai leidžia tiksliau prognozuoti VSI riziką(63,64).

2 lentelė. Modifikuota Fisher skalė

Balai	Radiologiniai radiniai
0 laipsnis	Nėra matomos SAH ar IVH
1 laipsnis	SAH <1 mm, nėra IVH
2 laipsnis	SAH <1 mm, yra IVH
3 laipsnis	SAH ≥1 mm, nėra IVH
4 laipsnis	SAH ≥1 mm, yra IVH

Kita radiologinė skalė – Hidra sumos balas (HSS) – atsižvelgiant į kraujo kiekį šiose anatomicinėse struktūrose, detalai įvertina 10 pamatinių cisternų ir 4 skilvelius nuo 0 iki 3, taip gaunant maksimalų balą 42. HSS pasižymi išskirtiniu diagnostiniu tikslumu prognozuojant vazospazmą ir mirtingumą(65,66).

6.3.1.3. Kiti sudėtiniai modeliai ir demografiniai rizikos veiksniai

Siekiant didesnio klinikinio prognostinio tikslumo buvo sukurti kompoziciniai modeliai. VASOGRADE suskirsto pacientus į tris grupes pagal WFNS ir mFS ir veikia šviesoforo principu(56,67).

Plus score veikia kaip paprasta WFNS ir mFS skalių suma – literatūroje aprašoma didesnis šio modelio tikslumas prognozuojant VSI nei WFNS ir mFS atskirai(68). HAIR balas integruoja Hunt-Hess, paciento amžių, intraskilvelinį kraujavimą ir pakartotinį aneurizmos plyšimą (angl. *rebleeding*) per 24 valandas(56).

Mokslinėje literatūroje pastebėta, kad vazospazmo tikimybė yra mažėja su amžiumi, tačiau vyresni pacientai, nors ir be radiologinio spazmo, pasižymi prastesnėmis išeitimis dėl mažesnio neurologinio rezervo(54,58,69). Moteriška lytis taip pat siejama su didesniu klinikinio vazospazmo dažniu (apie 24% didesnis nei vyrams)(54,69).

Tarp modifikuojamų veiksnių rūkymas yra vienas stipriausių, jis, nepriklausomai nuo prikraujavimo kiekio, didina kraujagyslių spazmo riziką beveik 5 kartus(70). Ligonio hipertenzija, cukrinis diabetas ir nutukimas yra neigiami prognostiniai faktoriai, prisidedantys prie smegenų autoreguliacijos sutrikimo po SAH(54). Su agresyvesne vazospazmo eiga taip pat susijęs kokaino vartojimas (šansų santykis 4,11-5,79)(54).

6.3.2. Transkranijinė doplerometrija (TCD)

Transkranijinė doplerometrija yra neinvazinis lovos režimo instrumentas leidžiantis dinamiškai stebėti paciento smegenų hemodinamiką ir prognozuoti kraujagyslių spazmą po SAH(71). TCD veikimas pagrįstas ultragarsiniu davikliu, kurio bangos atsispindėjusios nuo kraujo ląstelių grįžta priklausomai nuo kraujo tėkmės krypties ir greičio pakitusiu dažniu (Doplerio efektas), pagal Bernulio principą kraujagyslėje tekančio kraujo greitis yra atvirkščiai proporcingas jos spindžiui(71,72).

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamas smegenų hemodinamikos po SAH stebėjimui parametras yra vidutinis srauto greitis (angl. *mean flow velocity*, MFV). Esant pastoviam smegenų kraujotakos srauto tūriui, mažėjant kraujagyslės spindžiui didėja tėkmės greitis. Po SAH arterijų spazmas sukelia vazospazmą, kurį TCD fiksuoja kaip MFV didėjimą(71,72). Nors skaitmeninė subtrakcinė angiografija yra auksinis diagnostikos standartas, dėl savo neinvaziškumo ir dinaminio stebėjimo TCD vaidmuo šiuolaikinėje intensyvios terapijos aplinkoje ypač pritaikius dirbtinį intelektą ir robotines rankas tik augs(73,74).

Viena pagrindinių TCD limitacijų yra ultragarso sugertis kauliniame audinyje – tam reikalingi akustiniai kaukolės langai, kur kaulas yra ploniausias arba jame yra natūralios angos(71). Transtemporalinis langas stebint vazospazmą yra svarbiausias, nes MCA spazmuoja dažniausiai ir gerai koreliuoja su angiografiniais radiniais(75,76). Kita šio tipo tyrimui svarbi gysla yra ekstrakranijinė vidinė miego arterija (eICA), kuri matoma per submandibulinį langą. Ši kraujagyslė yra reikalinga

apskaičiuojant Lindegaard santykį, kuris leidžia diferencijuoti vazospazmą ir sisteminio AKS padidėjimo sukeltą hiperemiją(77).

3 lentelė. TCD taikymo lokalizacijos

Akustinis langas	Insonuojamos kraujagyslės	Insonacijos gylis (mm)	Srauto kryptis
Transtemporalinis	Vidurinė smegenų arterija (MCA)	30–60	Link zondo
	Priekinė smegenų arterija (ACA)	60–80	Nuo zondo
	Užpakalinė smegenų arterija (PCA)	60–70	Įvairios
	Terminalinė vidinė miego arterija (TICA)	55–65	Link zondo
Transorbitalinis	Akių arterija (OA)	40–50	Link zondo
	ICA sifonas	60–80	Įvairios
Subokcipitalinis	Pamato arterija (BA)	80–120	Nuo zondo
	Slankstelinės arterijos (VA)	60–90	Nuo zondo
Submandibulinis	Ekstrakranijinė vidinė miego arterija (eICA)	40–60	Nuo zondo

6.3.2.1. Diagnostinė klasifikacija ir indeksai

Vidurinės smegenų arterijos (MCA) doplerometrija klinikinėje praktikoje yra aukso standartas ir turi nusistovėjusius diagnostinius slenksčius – plačiausiai priimtas 120 cm/s kraujo greitis kaip vazospazmo indikatorius. Mažesnis greitis pasižymi aukšta neigiama prognostine verte (92%), todėl patikimai atmeta kliniškai reikšmingą spazmą(73,75).

TCD matuoja tik kraujo greitį gysloje, kuris gali padidėti tiek dėl vazospazmo, tiek padidėjusios smegenų perfuzijos – hiperemijos(78). Pamatavus eICA ir MCA kraujo greičius galima išsivesti vazospazmo ir hiperemijos diferencijavimui reikalingą Lindegaard santykį ($LR = MFV_{MCA}/MFV_{eICA}$). Šiam santykiui esant mažiau 3 net padidėjęs kraujo tėkmės greitis MCA reiškia hiperemiją, o vazospazmo tikimybė yra maža. Sunkus vazospazmas patvirtinamas, kai LR viršija 6(77).

Vertinti užpakalinės galvos smegenų kraujotakos pajėgumą doplerometrijos būdu techniškai yra sudėtingiau, nes tyrimas yra gerokai mažiau jautrus ir specifiškas(61). Pamatinės arterijos (*arteria basilaris*) diagnostinis vazospazmo slenkstis yra > 70 cm/s, o jam patikslinti naudojamas Sviri indeksas. Jis apskaičiuojamas pamato arterijos MFV iš slankstelinų arterijų MFV. Jeigu vertė viršija 2 – kraujagyslių spazmo tikimybė didelė(71).

6.3.2.2. Dinamikos stebėjimas ir VSI prognostika

Vienas svarbiausių TCD privalumų yra galimybė neinvaziškai stebėti paciento būklės dinamiką ypač kritiniu periodu – nuo 2 iki 14 paros po subarachnoidinio kraujavimo, kai vazospazmo tikimybė yra didžiausia(61). Kasdieniai kraujotakos greičio matavimai leidžia anksti identifikuoti pacientus, kuriems gresia neurologinis pablogėjimas ir laiku imtis veiksmų. Nustatyta, kad staigus MFV augimas (> 50 cm/s per 24 valandas) yra tikslus VSI pranašas. Studijos nustatė, kad vertinant ankstyvųjų parų (2-5) MFV net nedidelis padidėjimas yra susijęs su vėlesniu išemijos vystymusi(79).

4 lentelė. TCD vertinimo slenksčiai

Laikotarpis	Rodiklis	Optimalus slenkstis	Jautrumas	Specifiškumas
2–5 para po aSAH	MCA MFV	≥ 83 cm/s	0,73	0,50
	Lindegaard santykis	$\geq 1,8$	0,75	0,44
6–9 para po aSAH	MCA MFV	≥ 103 cm/s	0,58	0,65
	Lindegaard santykis	$\geq 2,6$	0,51	0,72

Klinikinę nuolatinio TCD stebėjimo po SAH naudą patvirtina literatūra – kohortiniuose tyrimuose pastebimas mažesnis VSI dažnis ir geresnės ilgalaikės funkcinės išeitys, lyginant su pacientais, kuriems TCD stebėjimas netaikytas(78,80).

6.3.2.3. TCD privalumai ir trūkumai

Transkranijinė doplerometrija yra visiškai neinvazyvus ir santykinai pigus tyrimas, kuriam nereikia jonizuojančios spinduliuotės ar nefrotoksiškų kontrastinių medžiagų. Tyrimo įranga yra mobili, todėl nereikia galimai nestabilaus paciento transportuoti į radiologijos skyrių(61,78). Skirtingai nei DSA ar KTA – tyrimai, kurie atlieka momentinį hemodinamikos vaizdą, TCD leidžia pažvelgti į kraujotakos dinamiką dienos eigoje, įvertinti kraujo greitį realiu laiku ir reaguoti skiriant gydymą(81). Tyrimai ir meta-analizės nurodo net 92% neigiamąją nuspėjamąją vertę, todėl doplerometrija gali patikimai atmesti vazospazmo diagnozę esant normaliems kraujo greičiams(73,78,82).

Visgi TCD tikslumas labai priklauso nuo jo operatoriaus. Gydytojo patirtis, teisinga daviklio padėties parinktis, kampas iki gyslos-taikinio ir vaizdų interpretacija daro didelę įtaką šio tyrimo tikslumui ir patikimumui(6,73,81). Kadangi ultragarso spektro bangos sunkiai skverbiasi per kaulą, šio tyrimo nauda priklauso nuo kaulinių langų – apie 10-20% pacientų (ypač vyresnio amžiaus moterų) smilkinio kaulas yra hiperostoziškas, todėl kraujotakos greičio išmatavimas tampa neįmanomas. Be to

TCD pasižymi mažesne erdvine raiška nei radiologiniai tyrimai, šis metodas yra mažiau tikslus vertinant užpakalinės kraujotakos kraujotaką. Svarbu paminėti ir tai, kad kraujo srauto greičius gali iškreipti kiti sisteminiai faktoriai kaip paciento amžius, hematokritas, AKS ar parcialinis anglies dioksido slėgis kraujyje(83).

6.3.3. Kompiuterinė tomografija

Kompiuterinė tomografija (KT) šiuolaikinėje intensyviojoje neurochirurginėje terapijoje yra nepakeičiamas tyrimas, apjungiantis natyvinę (nekontrastinę) tomografiją (NKT), KT angiografiją (KTA) ir KT perfuziją (KTP), taip suteikiantis įvairiapusę informaciją tiek apie paciento anatominę kraujotakos būklę, tiek apie funkcinį smegenų parenchimos statusą(84).

Pradiniame hospitalizacijos etape NKT leidžia kokybiškai ir kiekybiškai įvertinti subarachnoidinio kraujavimo apimtį, hidrocefalijos ir smegenų edemos sunkumą(84). Visgi smegenų kraujotakos anatomijai (gyslų būklei) išsiaiškinti reikalingas intraveninis kontrastas leidžiantis jas diferencijuoti su aplinkiniais audiniais(6). Šiandien KTA tyrimas yra vis dažniau naudojamas kaip saugesnė alternatyva kateterinei angiografijai.

KT perfuzija praplečia diagnostikos ribas, leisdamą objektyviai įvertinti smegenų audinio mikrocirkuliaciją bei išmatuoti kraujotakos parametrus(50,84). Šis greitas tyrimas minimizuoja paciento transportavimo ir anestezijos rizikas reikalingas skaitmeninei subtrakcinei angiografijai, todėl neurochirurgijos centruose tapo rutinine SAH gydymo dalimi(85,86).

Tiek KTA, tiek KTP tyrimams yra reikalingas greitas joduotos kontrastinės medžiagos suleidimas į sisteminę kraujotaką. Literatūra nurodo, kad paprastai yra leidžiama 30-60 ml kontrastinės medžiagos (KM), kurios jodo koncentracija 350-370 mg/ml. Automatiniai švirkštai medžiagą leidžia 4-5 ml/min greičiu, o iškart po to suleidžiama 25-30 ml fiziologinio tirpalo (angl. *flush*)(86–89). Kad tyrimas būtų kokybiškas, skenavimas turi prasidėti pirmojo pratekėjimo kraujagyslėmis metu. Skenavimo pradžia gali būti įjungta dviem būdais:

- Rankiniu – kai gydytojas pamato maksimalų kontrastinės medžiagos susikaupimą aortos lanko(51);
- Automatinio – aparatas stebi kraujo radiotankio didėjimą Hounsfieldo vienetais (HU) tam tikroje ataskaitos arterijoje ir pats pradeda seką pasiekus nustatytą kontrastinės medžiagos koncentraciją. Tai gali būti naudinga pavyzdžiui kai paciento širdies išmetimo frakcija yra sumažėjusi, todėl KM į smegenis atiteka lėčiau. Šiuo atveju galima padidinti KM slenkstį skenavimo pradžiai atidėti(90).

Tolesniuose skyriuose detaliau aptariamas smegenų kraujotakos anatomicinis bei funkcinis ištyrimas kompiuterinės tomografijos metodu.

6.3.3.1. Kompiuterinės tomografijos angiografija

Kontrastinėje medžiagoje esantis jodas smarkiai sugeria rentgeno spindulius, todėl kraujagyslės skerspjūvio radiotankis staigiai išauga(50) – tai leidžia atskirti KM užpildytas kraujagysles nuo aplinkinių audinių. Naudojant 1 mm storio skenavimo pjūvius, programinė įranga gali izoliuoti kraujagysles, jas atskirti nuo kaulinių struktūrų ir smegenų parenchimos bei sukurti detalius trimačius angiografinius modelius taip išmatuojant tikslus gyslų diametrus ir tūrius(51,88). Tai yra pagrindinis KTA veikimo principas.

Remiantis meta-analizių ir sisteminių apžvalgų duomenimis, kompiuterinės tomografijos angiografija pasižymi geru jautrumu (72-83%) ir dar didesniu specifiškumu (92-95%) diagnozuojant proksimalinių segmentų vazospazmą(88,89). Kitas svarbus šio tyrimo aspektas yra jo didelė neigiama prognostinė vertė – neradus stambių kraujagyslių spazmo KTA vaizduose, VSI rizika yra maža(50,88).

Kompiuterinės tomografijos angiografijos tikslumas yra didžiausias vertinant stambiąsias smegenų kraujagysles (pamatinę arteriją ar MCA M1, ACA A1 segmentus) esant bent 50% gyslos spindį mažinančiam spazmui, tačiau einant distalyn arba tiriant sritis prie kaukolės pamato, KTA tikslumas krenta – jautrumas gali sumažėti iki 45%(50).

Literatūroje minima, kad KTA tyrimas, lyginant su DSA, yra linkęs nuvertinti kraujagyslės diametrą 0,18 mm. Dažniausiai klinikinėje praktikoje šie skaičiai nėra reikšmingi, visgi interpretuojant ribinius kraujagyslių spazmo atvejus gydytojas turėtų į tai atsižvelgti(90).

Vienas didžiausių KTA trūkumų yra didelis šio tyrimo subjektyvumas – vertinant kraujagyslės diametrą gydytojų radiologų ar neurochirurgų nuomonės gali išsiskirti, be to tikslų vertinimą gali apsunkinti aneurizmos klipsų ar spiralių sukelti radiologiniai artefaktai(88,89). Siekiant objektyvizuoti tyrimo rezultatus, literatūroje siūloma volumetrinė kraujagyslių analizė – naudojant algoritmus atkuriamas kraujagyslės anatomicinis medis ir išvedamas konkretaus gyslos segmento tūrio ir ilgio santykis(51).

Anatomicinis kraujagyslės spindžio sumažėjimas ne visada koreliuoja su smegenų išemija, todėl KTA būtina vertinti kartu su funkciniu audinių vertinimu – KTP(90,91).

6.3.3.2. Kompiuterinės tomografijos perfuzija

Nors kompiuterinės tomografijos angiografija leidžia pažvelgti į anatomicinį stambiųjų galvos smegenų kraujagyslių spindžio susiaurėjimą, tai neparodo funkcinės audinių būklės. Dėl smegenų autoreguliacijos ir kolateralinių tinklo, net ir angiografiškai įrodytas vazospazmas nebūtinai pasireiškia

smegenų išemija. Tam diagnozuoti yra naudojamas kompiuterinės tomografijos perfuzijos tyrimas (KTP) – jis leidžia neinvaziškai ištirti kapiliarinę smegenų mikrocirkuliaciją ir nustatyti sritis, kur gresia pažeida(86).

KTP vertina kontrastinės medžiagos tėkmę kapiliariniu tinklu. Tyrimas remiasi centrinio tūrio principu, kuris susieja tris pagrindinius perfuzijos parametrus – vidutinis tranzito laikas (MTT) yra lygus smegenų kraujo tūrio (CBV) ir smegenų kraujo srauto (CBF) santykiui(50,89). Diagnostikai naudojami šie rodikliai:

- MTT – jautrus vazospazmo ir VSI indikatorius – literatūroje nurodoma, kad $MTT \geq 6,4$ s yra patikimas diagnostinis simptominio spazmo slenkstis(86);
- Laikas iki maksimumo (T_{max}) – rodiklis, kuris atspindi laiką, per kurį distalinės sritys saturuoja KM. $T_{max} > 4$ s per pirmąsias 72 valandas po įvykusio SAH yra nepriklausomas prastos funkcinės ir gresiančios VSI pranašas, o $T_{max} > 6$ s patikimai nustato infarkto grėsmę audiniui(89);
- CBF ir CBV padeda atskirti grįžtamąją išemiją nuo įvykusio infarkto. Hipoperfuzijos metu autoreguliacijos dėka kraujagyslės išsiplečia taip padidindamos CBV, nors dėl proksimaliai įvykusio spazmo CBF ir krenta. Abiejų šių parametrų sumažėjimas reiškia negrįžtamą audinių pažeidimą.

Remiantis 2024 metų meta-analize, KTP pasižymi geru jautrumu (74.5%–87.8%) ir specifiškumu (73.0%–84.9%) diagnozuojant VSI, o vertinant angiografinį vazospazmą, šie skaičiai dar aukštesni(85). Plyšusių galvos smegenų aneurizmų patofiziologija yra kompleksinė, todėl praktikoje rekomenduojama kombinuoti KTA ir KTP tyrimus. Nustatyta, kad KTA nustatytas spazmas kartu su KTP hipoperfuzijos zonomis leidžia žymiai specifiškiau (>90%) nei tik vienas tyrimas atrinkti pacientus, kuriems skubiai reikalinga endovaskulinė intervencija ar indukuota hipertenzija(51).

Nepaisant diagnostinės tyrimo vertės, KTP turi ir trūkumų, į kuriuos reikia atsižvelgti. Dauguma komercinių KTP algoritmų yra pritaikyti ūminiam insultui, kur išemija kyla dėl staigaus kraujagyslės embolizmo, o vazospazmas po SAH vystosi palaipsniui ir apima mikrocirkuliaciją, todėl jie gali perversinti pažeistos plotą ir pasižymėti žemu specifiškumu(48,92). Taip pat KTP yra labai jautrus paciento judesiam – SAH pacientai dažnai būna neramūs ar kliebintys, todėl tyrimo duomenys gali būti su artefaktais(92). Galiausiai, kaip ir KTA, KTP tyrimui trukdo kraujagyslių klipsų, spiralių ar intraskilvelinių drenų paliekami artefaktai, o kartais ir pačios subarachnoidinės hematomos(50).

6.3.4. Skaitmeninė subtrakcinė angiografija

Skaitmeninė subtrakcinė angiografija (angl. *digital subtraction angiography*, DSA) – tai invazinis radiologinis galvos smegenų kraujotakos tyrimas, kuris klinikinėje praktikoje laikomas

auksiniu standartu(90,93). Šio tyrimo principas remiasi intraveniniu kateteriu tiesiai į smegenų arterijas suleidžiama kontrastine medžiaga ir dviejų nuotraukų skirtumu – vienos prieš, o kitos po kontrastavimo. Specialūs programiniai algoritmai iš kontrastuotų vaizdų atima nekontrastuotus, todėl nuotraukoje nebelieka kaulinių struktūrų ir smegenų parenchimos, taip išryškinant tik kraujagyslių spindžius(94,95). Tokiu būdu vaizdinamas galvos smegenų arterijų vaizdas yra išskirtinai aukštos raiškos ir leidžia itin tiksliai vertinti gyslos susiaurėjimo laipsnį. DSA diagnostines galimybes dar labiau praplečia modernios technologijos kaip trimatė rotacinė angiografija leisdamas rekonstruoti kraujagyslės 3D vaizdą programine įranga(95,96). Nors DSA yra invazinė diagnostinė procedūra, prieš kitas tyrimo priemones ji turi pranašumą dėl galimybės virsti terapine platforma – angiografiškai patvirtinus vazospazmą, jį iškart galima gydyti tuo pačiu kateteriu pristatant spazmolitikus arba taikant balioninę angioplastiką(6,97).

6.3.4.1. Auksinis standartas

Klinikinėje praktikoje skaitmeninė subtrakcinė angiografija yra laikoma pagrindiniu diagnostiniu įrankiu tiek pačios aneurizmos, tiek po jos plyšimo išsivysčiusio vazospazmo algoritmuose(93). DSA išsiskiria labai didele skiriamąja geba, kuri šiuolaikinėse sistemose yra mažesnė nei 0,1 mm – tokia raiška leidžia tiksliai vizualizuoti ne tik proksimalinius intrakranijinių kraujagyslių segmentus, bet ir įvertinti distalinių šakų diametrus(98). Literatūroje aprašoma stipri KTA ir DSA ICA ir M1 segmentų koreliacija (92-100%) reikšmingai mažėja kartu su kraujagyslės kalibru – A2 ir M2 segmentai tarp šių tyrimų koreliuoja jau tik 78-81%(99).

Tobulėjant technologijoms, tradicinę dvimatę DSA papildė trimatė rotacinė angiografija (3D-DSA), kuri iš esmės praplėtė diagnostikos ir gydymo galimybes. Trimatėje DSA nebelieka tradicinės DSA didžiausio trūkumo – anatominių struktūrų superpozicijos vaizduose, tai suteikia galimybę pažvelgti į vaskulatūrą iš bet kurio kampo(95). Be to, keturmatės DSA (4D-DSA) atsiradimas prideda ir laiko komponentą bei leidžia dinamiškai stebėti kraujagyslės prisipildymo procesą ir detalai vertinti kolateralinę kraujotaką(100,101).

Viena svarbiausių DSA savybių yra tai, kad diagnozavus spazmą iškart galima taikyti terapiją(90). Tyrimo metu nustatčius vazospazmą, tos pačios procedūros metu galima atlikti transluminalinę balioninę angioplastiką ar intraarteriškai suleisti vazodilatatorių (nimodipiną ar verapamilį)(6,97,99). Toks operatyvus kraujotakos atkūrimo terapijos taikymas yra kritiškai svarbus siekiant užkirsti kelią VSI ir sumažinti vazospazmo sukeltą neurologinę pažeidimą.

6.3.4.2. Standartizuotas hemodinamikos vertinimas

Tradicinis vizualinis angiografijos vertinimas turi trūkumų, nes analizuojama tik makroskopiniai kraujagyslių pokyčiai, o tai ne visada atspindi smegenų perfuziją ir mikrocirkuliacijos sutrikimus. Siekiant objektyvizuoti tyrimo rezultatus bei vertinimą, šiais laikais DSA sistemose taikomas spalvinės kraujotakos kodavimas(102). Programinė įranga 2D-DSA duomenis iškart operacinėje paverčia laiko ir tankio kreivėmis (angl. *time-intensity curve*, TIC), iš kurių vėliau apskaičiuoja svarbiausius kraujotakos parametrus.

Tyrimai su gyvūnais atskleidė, kad DSA diagnostinį tikslumą galima reikšmingai padidinti pasitelkiant dekonvoliucijos algoritmus (AUC 0,870 lyginant su 0,805, $p=0,007$). Šiuo metodu išgaunami duomenys stipriau koreliuoja su angiografiniais radiniais nei be dekonvoliucijos, nes tyrimui gerokai mažesnę įtaką daro kontrasto leidimo greitis ir tiksli lokalizacija(103). Dėl kiekybinio patikimumo ir atsparumo techniniams KM leidimo netikslumams, dekonvoliuciniais algoritmais paremtas perfuzijos DSA tyrimas tampa patikimu įrankiu objektyviai įvertinti neurovaskulinės vaistų injekcijos naudą.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad šie kiekybiniai matmenys stipriai koreliuoja su paciento klinicine būkle ir ankstyvuojų smegenų pažeidimu po SAH. Duomenys rodo, kad prailgėjęs FWHM, santykinis TTP (rTTP) ir cirkuliacijos laikas statistiškai reikšmingai sutampa su aukštesniais Hunt-Hess ir WFNS klinikinių skalių balais. FWHM netiesiogiai atspindi kraujo pratekėjimo per audinį laiką ir yra išskiriamas kaip nepriklausomas prastos funkcinės išėties pranašas(102). Toks standartizuotas vertinimas suteikia galimybę angiografijos metu skubiai įvertinti mikrocirkuliacijos pažeidos lygį ir objektyviai taikyti gydymą.

6.3.4.3. Terapinė platforma ir tyrimo trūkumai

Galimybė tyrimo metu radus spazmą iš karto taikyti terapines priemones ta pačia platforma yra vienas pagrindinių skaitmeninės subtrakcinės angiografijos privalumų lyginant su neinvazinėmis ištyrimo priemonėmis. Ta pačia prieiga galima taikyti endovaskulinę intervenciją – spazmolitikų infuziją arba mechaninę transluminalinę balioninę angioplastiką (TBA). Tyrimai rodo, kad TBA yra ypač efektyvi priemonė plečiant proksimalinių arterinių segmentų spazmą, atkurianti 28,4% daugiau kraujagyslės spindžio nei tik farmakologinis gydymas(104). Plačiau apie tai rašoma gydymo skyriuje.

Nepaisant privalumų, DSA yra invazinė priemonė, kuri susijusi su savomis komplikacijomis – bendras jų dažnis siekia apie 5%, liekamasis neurologinis deficitas pasireiškia iki 1% visų tirtų pacientų. Be sisteminių neurologinių pažeidimų dar galimos hematomos ar pseudoaneurizmos prieigos vietoje, kurių tikimybė reikšmingai išauga, kai procedūra trunka ilgiau nei 15 minučių(94). DSA tyrimo metu pacientas turi ilgą laiką išbūti horizontalioje padėtyje – kritinės būklės pacientams tą reikia kruopščiai

įvertinti dėl intrakranijinės hipertenzijos ir smegenų edemos rizikos(90). Kitas svarbus faktorius tai tyrimo jonizuojančios spinduliuotės bei joduotos KM toksinis poveikis. Didelės kontrastinės medžiagos dozės gali sukelti ne tik nefropatiją, bet ir tiesioginį neurotoksiškumą, ypač pacientams su jau sutrikusia inkstų veikla(94,105). Ląstelių lygmeniu įrodyta, kad jodo turinti kontrastas pažeidžia endotelį, sukelia oksidacinį stresą, mitochondrijų disfunkciją ir įtakoja endotelio ląstelių apoptozę(106). Galiausiai apie 50% DSA pacientų po procedūros patiria stiprius galvos skausmus, kurie gali imituoti pakartotinį SAH(107).

6.3.5. Funkcinis smegenų vertinimas

Nors nuolatinis neurologinės būklės vertinimas yra pagrindinis vėlyvosios smegenų išemijos (VSI) stebėjimo metodas, jo vertė tiriant sunkios būklės ar seduotus (WFNS IV–V laipsnio) pacientus yra smarkiai apribota. Dėl sutrikusios sąmonės ar taikomos sedacijos tampa neįmanoma laiku pastebėti klinikinių išemijos požymių (pvz., naujo židininio deficito), todėl neidentifikuota hipoksija gali greitai progresuoti į negrįžtamą audinių infarktą. Siekiant to išvengti, tokiems pacientams būtinas objektyvus funkcinis smegenų vertinimas. Pasitelkiant pažangius vaizdo tyrimus ir multimodalinį neuromonitoringą, galima realiu laiku diagnozuoti ankstyvus perfuzijos, metabolizmo ar oksigenacijos sutrikimus bei pritaikyti tikslinį gydymą dar iki atsirandant negrįžtamai smegenų pažeidimams.

6.3.5.1. Magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra neinvazinis, jonizuojančios spinduliuotės nenaudojantis vaizdavimo būdas, leidžiantis visapusiškai įvertinti po aSAH vykstančius patofiziologinius procesus. Kraujagyslių spindžiui matuoti ir vazospazmui diagnozuoti plačiai taikoma magnetinio rezonanso angiografija (MRA)(108). Nors standartinė „Time-of-Flight“ (TOF) MRA yra informatyvi tiriant be intraarterinio kontrasto, ji jautri signalo praradimui dėl lėtos ar turbulentiškos kraujo tėkmės spazmuotose kraujagyslėse, todėl neretai gali pervertinti stenozės laipsnį ir pateikti klaidingai teigiamus rezultatus(109,110). Šiuos trūkumus iš dalies kompensuoja kontrastinė MRA (CE-MRA), patikimiau atvaizduojanti lėtą kraujotaką(111). Naujos metodikos kaip nulinio aido laiku (zTE) MRA yra ypač naudingos po izoliacinio aneurizmų gydymo, nes išvengia metalinių implantų sukeltų vaizdinių artefaktų(112). Be to, kiekybinė MRA (QMRA) suteikia galimybę matuoti turinę kraujotaką (ml/min), kas gerokai tiksliau atspindi fiziologinį vazospazmo poveikį distalinėms smegenų sritims nei anatomicinis skersmens matavimas(113).

Be kraujagyslių anatomijos, MRT išsiskiria audinių lygmens hemodinamikos bei išemijos rizikos vertinimu. Difuzijos vaizdavimas (DWI) parodo vandens molekulių judėjimą audiniuose (citotoksinę edemą) ir yra jautriausias metodas jau įvykusio negrįžtamo smegenų infarkto branduoliui nustatyti(114–

117), tuo tarpu perfuzijos vaizdavimas (PWI) leidžia įvertinti mikrocirkuliacijos ir hemodinamikos nepakankamumą, matuojant tokius parametrus kaip vidutinis tranzito laikas (MTT) ar laiką iki maksimalaus prisipildymo ($T_{max} > 6$ s)(118). Šiam tikslui gali būti naudojamos ir arterijų sukinio žymėjimo (ASL) sekos, leidžiančios atlikti perfuzijos vaizdavimą nenaudojant kontrastinės medžiagos. Reikšmingas skirtumas tarp PWI perfuzijos defekto ir DWI apribotos difuzijos zonų (angl. *mismatch*) parodo išeminę penumbrą(119,120). Papildomai, pritaikius didelės raiškos kraujagyslių sienelių vaizdavimą (VWI), „juodo kraujo“ (angl. *black-blood*) sekose galima stebėti kraujagyslių sienelių kontrastavimą (VWE), kuris veikia kaip ankstyvo neurouždegimo ir endotelio disfunkcijos žymuo dar prieš išsivystant pastebimam kraujagyslės spindžio susiaurėjimui(116,117).

6.3.5.2. cEEG

Nuolatinė elektroencefalografija (cEEG) ir jos pagrindu atliekama kiekybinė analizė (qEEG) yra neinvazinis ir tęstinis smegenų funkcijos stebėjimo metodas, kuris pasitarnauja tiriant sunkios būklės ar seduotus pacientus, kurių objektyvus neurologinis ištyrimas yra ribotas(7). Ankstyviausi išemijos požymiai cEEG pasireiškia greitojo smegenų aktyvumo sumažėjimu, lėtojo fono padidėjimu ir epileptiforminių iškrovų atsiradimu(121). Diagnostikoje labiausiai naudojami qEEG parametrai, tokie kaip alfa ir delta bangų galios santykio (ADR) ir santykinio alfa kintamumo sumažėjimas(7,121). Šio diagnostinio metodo privalumas - 82,9% ir 94,4% specifiškumas diagnozuojant atitinkamai VSI ir angiografinį vazospazmą, kas leidžia aptikti patologinius pokyčius anksčiau nei pasireiškia klinikiniai simptomai. Nepaisant to, cEEG vis dar riboja aukšti infrastruktūros ir aparatūros ribojimai, prastas signalo ir triukšmo santykis bei aukštos kvalifikacijos specialistų duomenų interpretacijai trūkumas. Literatūroje aprašoma, kad didžiausias diagnostinis tikslumas prognozuojant VSI pasiekiamas cEEG stebėjimą derinant su TCD(7,122).

6.3.5.3. Papildomi nuolatinio neuromonitoringo metodai

Artimosios infraraudonosios šviesos spektroskopija (NIRS) yra neinvazinis tyrimo metodas, suteikiantis galimybę nuolat stebėti regioninę smegenų žievės deguonies saturaciją (rSO₂)(6,49). Ši technologija remiasi artimosios infraraudonosios šviesos absorbcija smegenų audinyje priklausomai nuo oksigenuoto ir deoksigenuoto hemoglobino koncentracijos jame(49). Tyrimai atskleidžia, kad rSO₂ sumažėjimas, pavyzdžiui, 12,7–14,7 % nuo pradinio lygio, pasižymi dideliu jautrumu prognozuojant VSI išsivystymą(123). Kitos studijos nurodo, kad absoliutus rSO₂ nukritimas žemiau 50–52 % ribos taip pat veikia kaip ankstyvas išemijos ir vazospazmo indikatorius(124). Visgi NIRS matavimų tikslumą smarkiai iškreipia odos, kaulų perfuzija, plaukai bei tai, kad NIRS jutikliai paprastai vertina tik kaktinių smegenų skilčių deguonies saturaciją, todėl išemija kituose baseinuose gali likti nepastebėta.

Siekiant gauti pačius tiksliausius duomenis apie smegenų parenchimos ląstelių ir mikrocirkuliacijos būklę, ypač komos ištiktiems pacientams, taikomos invazinės technologijos. Smegenų audinio oksigenacijos (PbtO₂) stebėjimas suteikia tiesioginę informaciją apie smegenų audinio aprūpinimą deguonimi, šio rodiklio sumažėjimas žemiau 10 mmHg slenksčio atspindi sunkią audinių hipoksiją ir leidžia anksti diagnozuoti nepakankamą perfuziją(61,73). Cerebrinė mikrodializė (CMD) – tai kitas invazinis neuromonitoringo metodas leidžiantis realiu laiku matuoti tarpląstelinio skysčio metabolitus, kaip gliukozę, laktatą ar piruvatą. Vienas svarbiausių CMD ląstelinio streso ir anaerobinio metabolizmo žymenų yra laktato ir piruvato santykis (LPR)(61), jo padidėjimas virš 30 rodo ląstelių energijos stygių ir yra geras artėjančios smegenų audinio išemijos indikatorius(125). Klinikiniai duomenys rodo, kad naudojant CMD, energijos apykaitos sutrikimus smegenyse galima užfiksuoti iki 13–16 valandų anksčiau, nei pasireiškia klinikiniai ar radiologiniai VSI požymiai kompiuterinėje tomografijoje(73,125).

Pagrindinis invazinio neuromonitoringo trūkumas yra židininis jo pobūdis – parenchimoje esantys jutikliai atspindi tik nedidelio smegenų audinio ploto aplink zondą būklę, todėl kitame pusrutulyje ar šalia besivystanti išemija gali likti nediagnozuota. Nepaisant to, šaltiniai tvirtina, kad invazinio neuromonitoringo integracija į klinikinę praktiką padeda sumažinti VSI nulemtų infarktų dažnį, leidžia laiku pastebėti išemiją, optimizuoti smegenų perfuzinį spaudimą ir pritaikyti tiksles gydymo intervencijas dar grįžtamoje pažeidimo stadijoje(73,125).

6.3.6. Mašininis mokymas

Šiuolaikinėje neurointensyviojoje terapijoje dirbtinis intelektas (DI) ir mašininis mokymas (MM) tampa svarbiu įrankiu, padedančiu greitai apdoroti didelius paciento stebėsenos duomenų srautus ir anksčiau pastebėti neurologinės būklės blogėjimą po aSAH(126).

Klinikinėje praktikoje nuolatinis transkranijinės doplerometrijos (TCD) naudojimas vazospazmui sekti yra apribotas, dėl nuolatinio patyrusio specialisto, galinčio tiksliai atlikti tyrimą ir interpretuoti smulkius kraujotakos pokyčius, poreikio. MM šią problemą sprendžia automatizuodamas TCD signalų vertinimą. Klinikiniai tyrimai rodo, kad MM sistemos gali atpažinti kraujagyslių spazmą net 92,5 % jautrumu ir 95 % specifiskumu(127).

Vertinant radiologinius tyrimus (KT ar MRT), DI algoritmai iš esmės veikia kaip tikslus papildomas įrankis radiologams ir neurochirurgams. Pažangūs vaizdų atpažinimo modeliai padeda identifikuoti ankstyvus išemijos, edemos ar spazmo požymius didesniu nei 95 % tikslumu, taip sumažindami žmogiškojo nuovargio ar subjektyvumo įtaką(126).

Klinikine prasme vienas perspektyviausių DI taikymų yra VSI rizikos prognozavimas. Tradicinės klinikinės ir radiologinės skalės negali tiksliai numatyti individualios paciento rizikos. Naudojant automatizuotas DI platformas, kuriamos prognozavimo sistemos, paremtos paprastais priėmimo metu surenkamais duomenimis. Tyrimai atskleidė, kad stipriausi VSI prognostiniai veiksniai yra sisteminiai laboratoriniai rodikliai: gliukozės, kalio, trigliceridų ir albumino koncentracija kraujyje bei paciento amžius, o ne tik pradinis radiologinis vaizdas. Integravus šiuos kasdienius rodiklius, MM modelio diagnostinė vertė (AUC – 0,969) reikšmingai pranoksta vien tik tradicinės *Fisher* skalės tikslumą (AUC – 0,578)(128).

Nepaisant šių privalumų, DI sistemų diegimas klinikoje susiduria su rimtais iššūkiais. Daugelis algoritmų vis dar veikia kaip „juodosios dėžės“ – pateikia tikimybę, bet aiškiai neparodo klinikinės loginės grandinės, todėl gydytojams sunku jais besąlygiškai pasitikėti priimant kritinius gydymo sprendimus(126). Be to, vienoje ligoninėje sukurtas modelis gali netikti kitoje dėl skirtingų gydymo protokolų ar imties ypatumų (pvz., skirtingų operacinės technikos ar populiacijos duomenų)(128). Visgi, DI sprendimų integravimas neurointensyviojoje priežiūroje yra esminis žingsnis siekiant ankstyvos komplikacijų prevencijos – nuolatinė duomenų analizė padeda laiku nustatyti besivystančius patologinius mechanizmus ir veiksmams išvengti negrįžtamų išeminių pažeidimų.

6.4. Gydymas

Galvos smegenų arterijos spazmo ir VSI gydymas po aSAH yra kompleksinis neurointensyviosios terapijos iššūkis ir pagrindinis pacientų mirštamumą lemiantis veiksnys. Sustabdžius kraujavimą iš aneurizmos ir ją izoliavus, svarbiausias medicinos personalo uždavinys tampa išsaugoti adekvačią paciento smegenų perfuziją bei užkirsti kelią antriniam neuronų pažeidimui.

Požiūris į šios patologijos gydymą per paskutinį dešimtmetį smarkiai keitėsi – anksčiau dėmesys buvo sutelktas į angiografinio stambių arterijų spazmo gydymą, tačiau dabar mokslas ir klinikinė praktika atskleidė kur kas gilesnius ligos patofiziologinius mechanizmus ir terapinius taikinius. Šiandien požiūris apima EBI, mikrocirkuliacijos sutrikimų, endotelio disfunkcijos ir PŽD valdymą(129). Kadangi vazospazmo patofiziologija yra daugiaveiksmė, gydymas irgi reikalauja daugiakryptės strategijos(8).

Moderniose klinikinėse gairėse aSAH nulemtas vazospazmo gydymas yra paremtas pakopiniu algoritmu, eskaluojant intervencijas nuo mažiausiai invazinių iki kraštutinių priemonių. Šiame skyriuje nuosekliai aptariamos gydymo pakopos, analizuojant jų patofiziologinį pagrįstumą, naujausią klinikinę praktiką bei mokslinius tyrimus.

6.4.1. Bazinė neurointensyvioji priežiūra

Pacientų patyrusių aSAH gydymo pagrindas yra optimali neurointensyvioji priežiūra – prieš pradedant taikyti specifines vazospazmo gydymo priemones, kritiškai svarbu stabilizuoti sisteminę paciento homeostazę, užtikrinti adekvačią kraujo oksigenaciją ir išvengti antrinio metabolinio streso, galinčio paspartinti VSI vystymąsi.

Gydymas prasideda nuo normalaus cirkuliuojančio kraujo tūrio (euvolemijos) užtikrinimo. Būtina subalansuotai skirti skysčius siekiant išvengti tiek dehidratacijos (tiesiogiai blogina smegenų perfuziją), tiek hipervolemijos. Svarbu pabrėžti, kad anksčiau naudota profilaktinė hipervolemija (sudėtinė 3T dalis) šiuolaikinėje literatūroje nebėra rekomenduojama dėl menkos naudos ir išaugusios gretutinių komplikacijų (plaučių edemos, širdies nepakankamumo) rizikos(130).

Sisteminė homeostazė atlieka svarbų vaidmenį paciento neurologinio atsistatymo procese, todėl svarbu kontroliuoti paciento kūno temperatūrą bei gliukozės kiekį kraujyje(131). Išemijos paveiktos smegenys sunkiai toleruoja papildomą krūvį, todėl karščiavimas ir hiperglikemija smarkiai didina metabolinį poreikį ir spartina neuronų žūtį. Be to aSAH pacientų hiponatremija siejama su didesne vazospazmo rizika (65,1%), nei lyginant su normonatremijos grupe (28,5%)(132), todėl neurointensyviojoje priežiūroje dažnai tikslinga palaikyti švelniai hiperosmoliarišką kraujo terpę (serumo natrio koncentracija > 140 mEq/L), kuri padeda reguliuoti intrakranijinį slėgį ir smegenų perfuziją(131). Kitas dažnas aSAH palydovas – anemija – taip pat yra siejamas su prastesnėmis išeitimis. Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (< 90 g/l) lemia padidėjusią audinių hipoksiją ir didesnę VSI riziką(132). Ilgą laiką buvo diskutuojama dėl rodiklių slenksčių kraujo perpylimui, bet naujausia literatūra ir meta-analizės nurodo, kad liberalesnė transfuzijų taktika gali būti siejama su mažesne nepageidaujamų neurologinių išeikių rizika bei geresnėmis prognozėmis(131,133,134).

Nors tradiciškai aSAH pacientai buvo laikomi ramybės režime, 2024 metais išleista meta-analizė teigia, kad ankstyva šių pacientų judinimas ir vertikalizavimas yra saugus ir net efektyvus. Ankstyva mobilizacija ne tik pagerina pacientų savarankiškumą ir būklę išrašant, bet ir turi tiesioginės įtakos patologijai reikšmingai sumažindama vazospazmo dažnį, tikėtina, dėl skatinamos sisteminės cirkuliacijos ir uždegimo mažinimo(135).

6.4.2. Prevencija

Ankstyvoji prevencija po aSAH yra būtina strategija užkirsti kelią vazospazmo, VSI ir neurologinės būklės blogėjimo progresavimui. Kadangi galvos smegenų kraujotakos spazmas išsivysto praėjus kelioms dienoms po pirminio pažeidimo, dažniausiai 4-14 dienomis, šis laiko tarpas suteikia galimybę taikyti prevencines priemones(136). Farmakologinių bei invazinių priemonių tikslas yra

blokuoti patologinės kaskadas, apsaugoti neuronus nuo išemijos sukeltos pažeidimo ir šalinti spazmą sukeliančius veiksnius dar prieš atsirandant klinikiams simptomams(8,137,138).

6.4.2.1. Geriamasis nimodipinas

Nimodipinas išlieka vieninteliu farmakologiniu preparatu, turinčiu aukščiausio lygio įrodymus aSAH gydyme, o jo vartojimas visuotinai pripažintas auksinis standartas(131,139,140). Nimodipinas yra dihidropiridininis L-tipo kalcio kanalų blokatorius, kuris slopina kalcio jonų patekimą į kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles ir neuronus(141). Standartinis rekomenduojamas gydymo protokolas yra geriamojo nimodipino skyrimą po 60 mg kas 4 valandas, kursą tęsiant 21 dieną po pradinio subarachnoidinio kraujavimo(139,142).

Istoriškai manyta, kad nimodipinas smegenis tiesiogiai apsaugo atpalaiduodamas stambiąsias kraujagysles(141), tačiau literatūra nurodo paradoksalų jo veikimą. Šis vaistas reikšmingai nesumažina angiografinio vazospazmo dažnio, bet vis tiek stipriai sumažina VSI sukeltų smegenų infarktų dažnį ir gerina pacientų funkcinę išėitį. Toks jo poveikis šiandien aiškinamas neuroprotekciniu mechanizmu ir poveikiu mikrocirkuliacijai(138). Nimodipinas mažina kalcio jonų perkrovą pažeidžiamuose neuronuose, efektyviai slopina PŽD(143,144) ir įtakoja 110 genų ekspresiją iš kurių 20 yra tiesiogiai susiję su mikroglijos imuniniu atsaku, ląstelių adhezija ir autofagija(144).

Klinikinėje praktikoje pirmenybė yra skiriama geriamajai vaisto formai, nes intraveninė gali sukelti sisteminę hipotenziją, dėl kurios sumažėjęs perfuzijos spaudimas gali išprovokuoti „nuvogimo“ fenomeną (angl. *vascular steal phenomenon*) ir dar labiau pabloginti smegenų išemiją(139,145). Geriamojo nimodipino išlaikymas, o prireikus hemodinamikos koregavimas vazopresoriais yra nepakeičiamas neurointensyviosios priežiūros elementas.

6.4.2.2. Subarachnoidinio kraujo šalinimas

Kaip patogenezės skyriuje jau rašyta, pagrindinis radiologinio galvos smegenų arterijų spazmo veiksnys yra kraujagyslių apsuptis kraujo krešuliais, kuriems yrant atsipalaiduoja galingi spazmogenai (pvz. oksihemoglobinas) – jie sukelia neurouždegimą, gamina LDR ir taip skatina kraujagyslių susitraukimą(146). Ankstyvas subarachnoidinio kraujo pašalinimas yra logiška ir efektyvi prevencinė priemonė. Dėl šios priežasties, pasirinkta aneurizmos izoliavimo strategija – endovaskulinis koilavimas (angl. *coiling*) ar mikrochirurginis klipsavimas (angl. *clipping*) – tiesiogiai atsiliepia vazospazmo valdymui.

Remiantis naujausiomis metaanalizėmis ir dideliais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais (tokiais kaip ISAT), endovaskulinis spiralizavimas dažnai siejamas su palankesnėmis pacientų funkcinėmis išėitimis pirmaisiais metais po kraujavimo bei reikšmingai mažesniu simptominiu

vazospazmo ir VSI dažniu(11). Kita vertus, mikrochirurginis klipsavimas užtikrina patikimesnę bei ilgalaikiškesnę visišką aneurizmos izoliaciją ir pasižymi mažesne pakartotinio kraujavimo rizika vėlyvuoju laikotarpiu. Dėl šio ilgaamžiškumo ir anatomicinio patikimumo klipsavimui pirmenybė dažnai teikiama jauniems (iki 40 metų) pacientams, taip pat tais atvejais, kai dėl plyšimo susidaro didelė intraparenchiminė hematoma, reikalaujanti skubios atviros chirurginės dekompresijos ir krešulio pašalinimo(6).

Svarbus neurochirurginės operacijos pranašumas yra tas, kad ji suteikia galimybę sumažinti subarachnoidinės hematomos tūrį. Operacijos metu chirurgas gali atverti bazines cisternas ir mechanškai išplauti didžiąją dalį ten susikaupusių krešulių. Literatūra nurodo, kad šiai terapijai gali būti naudojami fibrinolitikai ir/ar spazmolitikai siekiant ištirpdyti likusius fibrino krešulius ir užkirsti kelią kraujagyslių spazmui(147). Visgi, vertinant ilgalaikius (daugiau nei 5 metų) stebėjimo duomenis, abiejų metodų nulemtas pacientų išgyvenamumas ir funkcinis savarankiškumas iš esmės susilygina, todėl optimalus gydymo būdas kiekvienu atveju privalo būti parenkamas individualiai, atsižvelgiant į specifinę aneurizmos anatomiją, paciento amžių ir klinikinę būklę.

Nepaisant ar plyšusi kraujagyslės aneurizma koiluota, ar klipsuota, liumbalinis smegenų skysčio drenažas yra efektyvus nefarmakologinis būdas spazmogenų klirensui didinti(148). Šio metodo svarbą 2023 metais įrodė didelės apimties daugiacentris atsitiktinių imčių tyrimas „EARLYDRAIN“. Jo metu patvirtinta, kad ankstyvas (per 72 valandas nuo pradinio kraujavimo) pradėtas 5 ml/val. greičio juosmeninis drenažas reikšmingai sumažina antrinio smegenų infarkto pasireiškimą (28,5 % drenažo grupėje lyginant su 39,9 % kontrolinėje grupėje). Be to, šis terapijos metodas reikšmingai sumažino nepalankių funkcinių išeičių (mRS 3–6) dažnį praėjus 6 mėnesiams po kraujavimo. Šie rezultatai patvirtina ankstyvo smegenų skysčio drenažo kaip esminės vazospazmo prevencinės priemonės taikymą aSAH pacientams, siekiant išvengti išeminių smegenų komplikacijų.

6.4.2.3. Kiti prevenciniai vaistai

Kadangi aneurizminio subarachnoidinio kraujavimo nulemtas vazospazmas patogeneze yra daugiaveiksmė, greta nimodipino ir mechaninės kraujo irigacijos toliau tiriami ir taikomi preparatai veikiantys skirtingas kraujagyslių spazmo fiziologines grandis.

Šaltiniuose pabrėžiama, kad sisteminių vazodilatatorių naudojimas susiduria su fundamentaliu klinikiniu iššūkiu – nuvogimo fenomenu. Penumbros zonose esančios kraujagyslės dėl deguonies trūkumo jau yra maksimaliai išsiplėtusios ir praradusios autoreguliaciją, todėl jų kraujotaka pasyviai priklauso tik nuo sisteminio spaudimo. Intraveniškai suleidus nimodipino, skyrus per didelę jo arba kito vazodilatatoriaus dozę, vaistas išplečia tik sveikąsias kraujagysles, o kraujas visada teka mažiausio

pasipriešinimo kryptimi, todėl iš pažeistų zonų „nuvagiamas“, jose perfuzija dar labiau prastėja, o išemija gilėja(149). Šis hemodinaminis paradoksas iš dalies paaiškina, kodėl kai kurie sėkmingai vazospazmą angiogramose pašalinantys preparatai, galiausiai nepagerina pacientų funkcinį išiečių ir net padidina mirštamumą.

Atsižvelgiant į klinikinius iššūkius, praktikoje vazospazmo prevencijai taikomos kelios vaistų grupės, iš kurių bene labiausiai nagrinėjamas magnio sulfatas. Magnis veikia kaip nekonkurencinis L-tipo kalcio kanalų ir NMDA receptorių antagonistas bei pasižymi neuroprotektinėmis ir vazodilatacinėmis savybėmis(140). Didelės apimties tyrimai dar nepatvirtino jo naudos gerinant ilgalaikės pacientų išeitis, bet literatūroje yra įrodymų dėl magnio sulfato skyrimo iki 24 val. po pirminio subarachnoidinio kraujavimo naudos. Griežtas magnio terapinės koncentracijos kraujyje palaikymas gali reikšmingai sumažinti radiologinio vazospazmo ir VSI riziką(150,151).

Kitas perspektyvus prevencinis medikamentas yra cilostazolas – fosfodiesterazės-3 (PDE3) inhibitorius, kuris didina intraląstelinio cAMP kiekį, taip sukeldamas vazodilataciją, slopindamas trombocitų agregaciją ir saugodamas endotelį. Remiantis naujausiais duomenimis, 300 mg paros cilostazolo dozė reikšmingai sumažina tiek angiografinio, tiek simptominio vazospazmų dažnį, pagerina pacientų funkcines išeitis, nepadidindamas pakartotinio kraujavimo pavojaus(152,153).

Taip pat intensyviai tyrinėjamas klazosentanas, kuris yra selektyvus endotelino-1 (ET-1) receptorių antagonistas. Endotelinas yra vienas iš stipriausių ir ilgiausiai veikiančių endogeninių vazokonstriktorių. Dideli tarptautiniai tyrimai (CONSCIOUS-1, 2 ir 3) įrodė, kad priklausomai nuo dozės klazosentanas efektyviai sumažina angiografinio vazospazmo dažnį, visgi šiuose tyrimuose tai nevirto geresnėmis klinikinėmis išeitimis(136). Pagrindinės to priežastys buvo plaučių edema ir sisteminė hipotenzija, kurios, remiantis anksčiau aprašytu „nuvogimo“ fenomenu, galėjo dar labiau pabloginti perfuziją išemijos zonose. Vakarų šalyse klazosentanas nebuvo patvirtintas rutininiam naudojimui, tačiau neseni klinikinės praktikos duomenys iš Japonijos, nurodo, kad optimizavus skysčių balansą, vaistas gali būti naudingas specifinėse pacientų grupėse(154).

6.4.2.4. Neuromoduliacija

Nors farmakologinė prevencija išlieka pagrindiniu vazospazmo ir VSI valdymo įrankiu, mokslinėje literatūroje vis daugiau dėmesio skiriama autonominės nervų sistemos moduliacijai. Viena iš perspektyviausių tiriamųjų kryptių – nervinių mazgų (ypač žvaigždinio) blokados vietiniais anestetikais(6,155). Šis metodas remiasi tuo, kad simpatinė nervų sistema turi tiesioginės įtakos neurovaskuliniam vienetui ir kraujagyslių tonusui. Po aSAH įvykstanti simpatinės nervų sistemos aktyvacija prisideda prie patologinės vazokonstrikcijos, taigi užblokovus kaklo srityje esantį simpatinį

žvaigždinį mazgą, siekiama nutraukti šį impulsą ir atpalaiduoti smegenų kraujagysles, taip sumažinant VSI išsivystymo riziką.

Greta simpatinės sistemos slopinimo, tyrinėjama ir aktyvi parasimpatinės sistemos stimuliacija. Literatūroje aprašoma pleištinio gomurio mazgo (*ganglion sphenopalatinum*, SPG) stimuliacija, kuri gali būti naudinga valdant simptominių vazospazmą. Pleištinio gomurio mazgo stimuliacija skatina parasimpatinės nervų sistemos lemiamą vazodilataciją, kuri antagonistiškai veikia kraujagyslių susitraukimui ir padeda atkurti adekvačią smegenų perfuziją išemijos zonose(156).

Nors neuromoduliaciniai metodai turi didžiulį teorinį ir eksperimentinį potencialą, naujausiose 2023 m. AHA/ASA gairėse pabrėžiama, kad šių intervencijų įtaka pacientų klinikinėms išeitims ir VSI valdymui vis dar reikalauja išsamesnių, didelės apimties klinikinių tyrimų(6).

6.4.3. Ankstyvasis gydymas

Nepaisant bazinės neurointensyviosios priežiūros taikymo ir ankstyvosios farmakologinės prevencijos, simptominis vazospazmas arba VSI vis tiek išsivysto 20-40% aSAH pacientų(61). Pacientui išsivysčius naujų neurologinių deficitų arba instrumentiniais tyrimais užfiksavus kritinį smegenų kraujotakos sumažėjimą, gydymo strategija keičiama iš profilaktinės į aktyviąją. Aktyvaus gydymo tikslas yra kuo skubiau įveikti padidėjusį kraujagyslių pasipriešinimą, atstatyti adekvačią smegenų perfuziją ir išvengti negrįžtamo audinių infarkto(157). Ši gydymo pakopa remiasi agresyviu hemodinamikos valdymu. Toks gydymas gali būti taikomas tik tada, kai plyšusi aneurizma yra saugiai izoliuota (klipsuota arba koiluota), kad būtų išvengta pakartotinio kraujavimo(6,158).

6.4.3.1. Indukuota hipertenzija

Istoriškai vazospazmo gydymui buvo naudota 3H terapija, kurią sudarė hipertenzija, hipervolemija ir hemodiliucija, tačiau šiuolaikinė neurointensyvioji medicina ir naujausios gairės (įskaitant 2023 m. AHA/ASA rekomendacijas) iš esmės šį požiūrį revizavo(6,146). Klinikiniai tyrimai atskleidė, kad hipervolemija ir hemodiliucija ne tik nepagerina smegenų kraujotakos, bet ir reikšmingai padidina sunkių sisteminių komplikacijų (plaučių edemos, hiponatremijos, miokardo perkrovos, širdies nepakankamumo) dažnį(10,158,159). Šiandien 3H algoritmo triadą pakeitė griežtas euvolemijos palaikymas ir tik indukuota hipertenzija išemijai gydyti(6).

Indukuotos hipertenzijos gydymo mechanizmas remiasi tuo, kad pažeistose zonos kraujagyslės jau yra praradusios autoreguliacines savybes, todėl kraujotaka jose tampa pasyviai priklausoma nuo sisteminio kraujospūdžio(61,131). Taikant šį metodą, sukuriamas slėgio gradientas jėga varantis kraują pro susiaurėjusius kraujagyslių segmentus į penumbrą. Klinikinėje praktikoje šis tikslas pasiekiamas nuolatine vazopresorių infuzija. Pirmo pasirinkimo vaistas yra norepinefrinas, nes jis subalansuotai

veikia tiek alfa tiek beta adrenerginius receptorius, sukeldamas nuspėjamą kraujospūdžio pakilimą su mažesne tachikardijos rizika lyginant su kitais medikamentais(160,161). Literatūroje minimi du kraujospūdžio kėlimo algoritmai: laipsniškas (didinant sistolinį spaudimą po 20 mmHg, kol pastebimas klinikinis pagerėjimas) ir greitas maksimalaus tikslinio spaudimo pasiekimas (100-120 mmHg vidurinis arterinis spaudimas, arba >180 mmHg sistolinis, arba 20% daugiau nei bazinis paciento sistolinis spaudimas)(161). Profilaktinis kraujospūdžio didinimas, kol pacientui dar nėra pasireiškusių VSI simptomų yra griežtai nerekomenduojamas dėl susijusios jatrogeninės žalos rizikos(6,155).

6.4.3.2. Sisteminiai vazodilatatoriai

Jeigu indukuota hipertenzija nepakankamai atkuria smegenų kraujotaką arba pacientas dėl gretutinių ligų netoleruoja agresyvaus kraujospūdžio kėlimo, gali būti pasirenkami kraujagysles plečiantys vaistai(131). Nors šios terapijos tikslas yra atpalaiduoti spazmuotų arterijų lygiuosius raumenis, vaistų taikymas susiduria su anksčiau minėtu „nuvogimo“ fenomenu – siekiant išvengti šio hemodinaminio paradokso, sisteminiai vazodilatatoriai privalo būti skiriami griežtai prižiūrint paciento būklę ir greta titruojant vazopresorius, kad būtų išlaikytas stabilus smegenų perfuzijos spaudimas(162).

Vienas iš naudojamų sisteminių vazodilatatorių yra milrinonas. Tai fosfodiesterazės-3 (PDE3) inhibitorius, pasižymintis dvejopu poveikiu. Slopindamas cAMP degradaciją, milrinonas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis ir kartu veikia inotropiškai – stiprina širdies susitraukimo jėgą bei didina išmetimo tūrį(160). Šis inotropinis poveikis padeda kompensuoti sisteminę vazodilataciją ir padidina smegenų perfuzijos spaudimą. Praktikoje taikant vadinamąjį „Monrealio protokolą“, kurio efektyvumą patvirtino naujausi „MILRISPASM“ atvejo ir kontrolės tyrimai, gydymas milrinonu pradedamas pradiniu intraveniniu bolusu (0,1–0,2 mg/kg), po kurio seka palaikomoji infuzija (0,75–1,25 µg/kg/min, kraštutiniais atvejais titruojama iki 2,0–2,5 µg/kg/min)(160). Tyrimai rodo, kad tokia strategija reikšmingai sumažina angiografinį spazmą (iki 67%), iki 70% sumažina balioninės angioplastikos poreikį ir pagerina funkcines pacientų išeitis, lyginant su vien tik indukuotos hipertenzijos taikymu. Vis dėlto, dėl galimos sunkios hipotenzijos ir tachikardijos, šis gydymas apie 30% atvejų reikalauja didelių norepinefrino dozių, todėl privalo būti taikomas pasitelkiant išplėstinį hemodinamikos stebėjimą (pavyzdžiui transpulmoninę termodiliuciją)(131,160).

Kitas aktyviam gydymui dažnai Rytų Azijos šalyse naudojamas medikamentas yra fasudilas. Tai Rho-kinazės inhibitorius, kuris blokuoja kraujagyslių hiperkontrakciją ląsteliniu lygmeniu(146). Skirtingai nuo kitų vazodilatatorių, fasudilas reikšmingai nesumažina sisteminio kraujospūdžio, todėl jo naudojimas kelia mažesnę hipotenzijos ir „nuvogimo“ riziką. Klinikiniai tyrimai rodo, kad intraveninis fasudilas sumažina tiek angiografinio, tiek simptominio vazospazmo dažnį(61).

6.4.4. Gelbėjimo terapija

Tais atvejais, kai paciento būklė negerėja net ir taikant maksimalią medikamentinę hemodinamikos augmentaciją bei sisteminius vazodilatatorius, išemija vadinama refrakterine. Tokiu atveju nedelsiant pereinama prie paskutinės algoritminės pakopos – invazinės gelbėjimo terapijos atliekant endovaskulinį gydymą intraarteriniais vazodilatatoriais arba mechanine balionine angioplastika(131,163,164).

6.4.4.1. Cheminė angioplastika

Kadangi sisteminių vazodilatacinių medikamentų naudojimas susiduria su sisteminės hipotenzijos ir „nuvogimo“ rizika, tiesioginė cheminė intraarterinė angioplastika yra logiškas endovaskulinis sprendimas. Šios procedūros metu intraarterinis kateteris nuvedamas tiesiai į spazmuojančią kraujagyslę ir ten suleidžiami vazodilatuojantys vaistai(164,165). Svarbiausias šio metodo pranašumas yra aukšta lokali medikamento koncentracija pažeidimo vietoje, išsaugant sisteminių kraujospūdį ir išvengiant „nuvogimo“ fenomeno. Be to, cheminė angioplastika yra pagrindinis pasirinkimas gydant smulkiąsias distalines smegenų arterijas, kurių mechaniniai instrumentai pasiekti negali, bei esant difuziniam vazospazmui(164,165).

Šiuolaikinėje praktikoje pirmenybė teikiama kalcio kanalų blokatoriams (pirmiausia nimodipinui, taip pat verapamiliui, nikardipinui) arba PDE-3 inhibitoriui milrinonui(131,166,167). Pagrindinis ir labiausiai ribojantis standartinės cheminės angioplastikos trūkumas yra jos tranzitorinis efektas – kadangi *bolus* vaistų injekcija išplaunama iš kraujotakos, po 24-48 valandų kraujagyslė vėl gali susitraukti, o procedūras tenka kartoti(168). Siekiant ši apribojimą apeiti, moderniojoje terapijoje vis dažniau pasitelkiama nepertraukiama intraarterinė nimodipino infuzija(169), kai mikrokateteris paliekamas tikslinėje arterijoje, o vaistai lašinami kelias paras iš eilės, taip užtikrinant ilgalaikį kraujagyslės stabilizavimą bei geresnės pacientų funkcines išėitis(166).

6.4.4.2. Mechaninė angioplastika

Tais atvejais, kai vazospazmas yra itin stiprus, židininis ir nepasiduodantis medikamentiniam gydymui, taikoma mechaninė angioplastika. Šios strategijos tikslas yra kraujotakos atkūrimas pasitelkiant fizinę jėgą taip ištempiant kraujagyslės lygiųjų raumenų ląsteles(131,170).

Tradiciškai šiam tikslui naudojama transluminalinė balioninė angioplastika (TBA), pagrindinis jos pranašumas prieš cheminę angioplastiką yra ilgalaikis ir labai stabilus kraujagyslės spindžio išplėtimas, po kurio retai prireikia pakartotinių intervencijų tame pačiame segmente. Visgi TBA panaudojimas yra ribotas – šią procedūrą saugu atlikti tik stambiosiose smegenų arterijose (ICA, M1, A1, BA), o mechaniškai bandant išplėsti distalesnius segmentus, susiduriama su eksponentiškai išaugusia

gyslos sienelės plyšimo ar disekacijos rizika(171–173). Be to, tradicinio baliono išpūtimo metu yra visiškai sustabdoma kraujotaka, kas gali dar labiau pagilinti išemiją(170).

Siekiant išvengti šių trūkumų, pastaraisiais metais klinikinėje praktikoje pradėti naudoti savaime išsiplečiantys remodeliavimo tinkleliai ir stentai-retriveriai. Šie naujos kartos mechaninės angioplastikos įrankiai leidžia atverti kraujagyslės spindį tuo pačiu metu išsaugant nuolatinę kraujotaką bei sukuria kontroliuojamą radialinę jėgą, dėl ko yra saugesni naudoti distaliniuose arterijų segmentuose (aprašomas saugus priėjimas prie M2 ir A3 segmentų)(170,174).

Galiausiai, šiuolaikinėje praktikoje vis dažniau taikomas sinergetinis gydymas, apjungiantis cheminę ir mechaninę angioplastiką(163). Naudojant stentus-retriverius ar specialius dvigubo spindžio mikrobalionus, intervencinis neuroradiologas gali vienu metu išplėsti susiaurėjusį proksimalinį segmentą mechaniškai ir tuo pačiu metu leisti vaistus į distalines arterijų šakas, taip atkuriant ir mikrocirkuliaciją(175). Tokia kombinuota mechaninės ir cheminės angioplastikos strategija šiandien laikoma pačia efektyviausia, siekiant maksimaliai atkurti smegenų perfuziją vienos procedūros metu(9).

7. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Atlikta literatūros apžvalga atskleidžia požiūrį į cerebrinį vazospazmą ir vėlyvąją smegenų išemiją (VSI) po aSAH evoliuciją. Klasikinis supratimas, kad neurologinis deficitas atsiranda tik dėl stambiųjų kraujagyslių spindžio susiaurėjimo, yra nepakankamas. Literatūra patvirtina, jog VSI yra sindromas, nulemtas mikrocirkuliacijos sutrikimų, plintančių žievinių depoliarizacijų ir oksidacinio streso.

Toks atnaujintas patofiziologinis požiūris paaiškina vadinamąjį „nimodipino paradoksą“. Nors daugelį metų nimodipinas aSAH gydyme buvo naudotas kaip vazodilatatorius, naujausi tyrimai rodo, kad jis kliniškai reikšmingai nesumažina angiografinio stambiųjų kraujagyslių spazmo, tačiau vis tiek drastiškai pagerina pacientų funkcines išėitis. Tai patvirtina faktą, kad nimodipino vertė slypi neuroprotekciname poveikyje ir PŽD slopinime, o ne gyslos plėtime. Sisteminiai vazodilatatoriai (pvz., klazosentanas) parodė puikius rezultatus plečiant kraujagysles vaizdiniuose tyrimuose, tačiau kliniškai paciento būklės nepagerino dėl atsiradusios sisteminės hipotenzijos, plaučių edemos ir „nuvogimo“ fenomeno.

Vertinant diagnostikos priemonių raidą, akivaizdu, kad vieno „auksinio standarto“ klinikinėje praktikoje nebepakanka. Nors skaitmeninė subtrakcinė angiografija praktikoje tebėra gydytojų pagrindinis diagnostinis įrankis, ji diagnozuoja spazmą *post factum*, todėl šiuolaikinis algoritmas turi remtis multimodaliu ligonio stebėjimu. Kompiuterinės tomografijos perfuzija (KTP) užpildė kritinę

spragą tarp anatomijos ir funkcijos, leisdamą atskirti grįžtamą išemiją nuo infarkto. Tuo tarpu TCD ir cEEG išlieka nepakeičiamais nuolatinio stebėjimo įrankiais reanimacijoje, kur seduotiems pacientams objektyvus neurologinis vertinimas neįmanomas.

Žvelgiant į ateities perspektyvas, didžiausią potencialą ankstyvojoje diagnostikoje demonstruoja mašininio mokymosi modeliai. Apjungiant demografinius, gyvybinius ir radiologinius rodiklius su kraujo bei likvoro biomarkerius, MM algoritmai geba prognozuoti VSI žymiai tiksliau nei žmogus, tačiau jų integracijai į klinikinę praktiką koją kiša „juodosios dėžės“ dilema. Technologinių inovacijų ir ląstelinio patogeneizės supratimo sinergija ateityje leis VSI gydyti reaguojant ne į pasekmes, o išankstinius indikatorius.

Apibendrinant galima teigti, kad sėkmingas aSAH paciento valdymas reikalauja agresyvaus, bet labai tiksliai apskaičiuoto daugiadalykio požiūrio. Literatūros apžvalga patvirtina, kad pritaikytas tinkamas paciento stebėjimas, ankstyvos farmakologinės prevencijos ir endovaskulinės intervencijos gali sumažinti aSAH įtakoto vazospazmo pasekmes.

8. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. aSAH nulemtas neurologinis būklės blogėjimas nėra tik miogeninės kilmės kraujagyslių spazmas – tai kompleksinis VSI mechanizmas apimantis mikrocirkuliacijos pažeidą, neuroimuninę pažeidą, oksidacinį stresą ir plintančias žievines depolarizacijas.
2. Peroralinis nimodipinas išlieka vieninteliu metaanalizių patvirtintu vazospazmo prevencijos medikamentu. Jo efektyvumas pagrįstas ne vazodilatacinėmis, bet neuroprotektinėmis savybėmis, slopinant plintančias žievines depolarizacijas.
3. Ankstyvas subarachnoidinės hematomos išplovimas mikrochirurginiu būdu arba profilaktiškai taikant juosmeninę likvoro drenažą yra esminė vazospazmo prevencijos priemonė, reikšmingai sumažinanti VSI riziką.
4. Tradicinė 3H terapija (hipertenzija, hipervolemija, hemodiliucija) nebėra rekomenduojama dėl sisteminių komplikacijų rizikos. Šiuolaikinis gydymas remiasi euvolemijos palaikymu ir tikslinė indukuota hipertenzija smegenų perfuzijai atkurti.
5. TCD yra pirmo pasirinkimo neinvazinis įrankis dinaminiam paciento kraujotakos stebėjimui. Aukšta neigiama prognostinė vertė (92%) patikimai atmeta kraujagyslių spazmą esant normaliems kraujotakos greičiams, tačiau tyrimo tikslumas priklauso nuo jį atliekančio gydytojo patirties ir paciento kaulinių langų anatomijos.

6. Skaitmeninė subtrakcinė angiografija (DSA) išlieka auksiniu standartu stambiųjų arterijų vazospazmo diagnostikoje dėl neprilygstamos erdvinės raiškos ir galimybės diagnozę nedelsiant suderinti su endovaskuline intervencija (chemine ar mechanine angioplastika).
7. Seduotiems ar komos būklės pacientams, kuriems objektyvus neurologinis vertinimas yra ribotas, invazinis neuromonitoringas (mikrodializė, smegenų audinio oksigenacijos zondos) suteikia galimybę fiksuoti audinio metabolinę krizę iki 16 valandų anksčiau nei pasireiškia radiologinis vazospazmas.
8. Sisteminių vazodilatatorių skyrimas vazospazmo gydymui yra ribotas dėl „nuvogimo fenomeno“ – jie, išplėsdami tik sveikas kraujagysles, gali sukelti sisteminę hipotenziją ir dar labiau pagilinti išemiją kraujagyslinę autoreguliaciją praradusiose smegenų srityse.
9. Refrakterinio vazospazmo gydymui pasitelkiamos invazinės intervencinės priemonės – mechaninė angioplastika stambiems proksimaliniams segmentams, o cheminė – smulkiems distaliniams.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pantel T, Neulen A, Mader MMD, Kurz E, Piffko A, Fassel V, et al. Impact of pre-hospital handling and initial time to cranial computed tomography on outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with out-of-hospital sudden cardiac arrest-a retrospective bi-centric study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1209939. doi:10.3389/fcvm.2023.1209939 PubMed PMID: 37671140; PubMed Central PMCID: PMC10475531.
2. Kelly PD, Yengo-Kahn AM, Tang AR, Jonathan SV, Reynolds RA, Ye F, et al. Conditional Vasospasm-Free Survival Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2022 Aug;37(1):81–90. doi:10.1007/s12028-022-01444-z PubMed PMID: 35099712; PubMed Central PMCID: PMC10949213.
3. Hu Z, Deng X, Zhou S, Zhou C, Shen M, Gao X, et al. Pathogenic mechanisms and therapeutic implications of extracellular matrix remodelling in cerebral vasospasm. *Fluids Barriers CNS.* 2023 Nov 4;20(1):81. doi:10.1186/s12987-023-00483-8
4. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, et al. Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jul 30;10(15):e021845. doi:10.1161/JAHA.121.021845 PubMed PMID: 34325514; PubMed Central PMCID: PMC8475656.
5. Stragier H, Vandersmissen H, Ordies S, Mesotten D, Peuskens D, ten Cate H. Pathophysiological mechanisms underlying early brain injury and delayed cerebral ischemia in the aftermath of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comprehensive analysis. *Frontiers in Neurology.* 2025 May 23;16. doi:10.3389/fneur.2025.1587091
6. Hoh B, Ko N, Amin-Hanjani S, Chou S, Cruz-Flores S, Dangayach N, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the

- American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 May 22;54. doi:10.1161/STR.0000000000000436
7. Labak CM, Shammassian BH, Zhou X, Alkhachroum A. Multimodality Monitoring for Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Mini Review. *Front Neurol*. 2022 Apr 13;13. doi:10.3389/fneur.2022.869107
 8. Romenskaya T, Longhitano Y, Piccolella F, Berger J, Artico M, Taurone S, et al. Cerebral Vasospasm: Practical Review of Diagnosis and Management. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2022 Aug 10;17. doi:10.2174/1574887117666220810121048
 9. Guenego A, Salim HA, Taccone FS, Heit JJ, Wang M, Sadeghi N, et al. Chemical Angioplasty Alone Versus Chemical and Mechanical Angioplasty for Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Hemorrhage: A Pilot Randomized Controlled Study. *American Journal of Neuroradiology*. 2026 Apr 10. doi:10.3174/ajnr.A9194 PubMed PMID: 41962956.
 10. Ader J. Guidelines in Action: Volume and Blood Pressure Management After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2024 Feb 1;55(2):e39–41. doi:10.1161/STROKEAHA.123.044957
 11. Zhu W, Ling X, Petersen J, Liu J, Xiao A, Huang J. Clipping versus coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosurgical Review*. 2022 Apr 1;45. doi:10.1007/s10143-021-01704-0
 12. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg*. 1951 Nov;8(6):660–7. doi:10.3171/jns.1951.8.6.0660 PubMed PMID: 14889314.
 13. Millikan CH. Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol*. 1975 Jul;32(7):433–49. doi:10.1001/archneur.1975.00490490037003 PubMed PMID: 1137510.
 14. Saito I, Ueda Y, Sano K. Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1977 Sep;47(3):412–29. doi:10.3171/jns.1977.47.3.0412
 15. Maclaren R. Intracranial Aneurysm Treated by Ligature of the Common Carotid. *Br Med J*. 1897 Jan 2;1(1879):10–1. doi:10.1136/bmj.1.1879.10 PubMed PMID: 20756697; PubMed Central PMCID: PMC2432705.
 16. Dillon WP. 50th anniversary of computed tomography: past and future applications in clinical neuroscience. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2021 Sep;8(5):052112. doi:10.1117/1.JMI.8.5.052112 PubMed PMID: 34676278; PubMed Central PMCID: PMC8523063.
 17. Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic Shock. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470382/> PubMed PMID: 29262047.
 18. K. Petridis A, A. Kamp M, F. Cornelius J, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar;114(13):226–36. doi:10.3238/arztebl.2017.0226 PubMed PMID: 28434443; PubMed Central PMCID: PMC5624452.

19. Wang Z, Li J. Sympathetic nerve block as an add-on therapy for intervention and prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2025 Jun 6;16:1571550. doi:10.3389/fneur.2025.1571550 PubMed PMID: 40546263; PubMed Central PMCID: PMC12178854.
20. Khey KMW, Huard A, Mahmoud SH. Inflammatory Pathways Following Subarachnoid Hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol*. 2019 Dec 5;40(5):675–93. doi:10.1007/s10571-019-00767-4 PubMed PMID: 31808009; PubMed Central PMCID: PMC11448815.
21. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Sep 29]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0749070419301046?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0749070419301046%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
22. Major S, Petzold GC, Reiffurth C, Windmüller O, Foddiss M, Lindauer U, et al. A role of the sodium pump in spreading ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 May;37(5):1687–705. doi:10.1177/0271678X16639059 PubMed PMID: 26994042; PubMed Central PMCID: PMC5435275.
23. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2015 Oct 1;129(2):83–94. doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002
24. Nishiyama SK, Zhao J, Wray DW, Richardson RS. Vascular function and endothelin-1: tipping the balance between vasodilation and vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985). 2017 Feb 1;122(2):354–60. doi:10.1152/jappphysiol.00772.2016 PubMed PMID: 27909229; PubMed Central PMCID: PMC5338602.
25. Solár P, Zamani A, Lakatosová K, Joukal M. The blood–brain barrier and the neurovascular unit in subarachnoid hemorrhage: molecular events and potential treatments. *Fluids Barriers CNS*. 2022 Apr 11;19:29. doi:10.1186/s12987-022-00312-4 PubMed PMID: 35410231; PubMed Central PMCID: PMC8996682.
26. Lu D, Wang L, Liu G, Wang S, Wang Y, Wu Y, et al. Role of hydrogen sulfide in subarachnoid hemorrhage. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2022;28(6):805–17. doi:10.1111/cns.13828
27. Imanishi A, Ichise H, Fan C, Nakagawa Y, Kuwahara K, Sumiyama K, et al. Visualization of Spatially-Controlled Vasospasm by Sympathetic Nerve-Mediated ROCK Activation. *Am J Pathol*. 2021 Jan;191(1):194–203. doi:10.1016/j.ajpath.2020.09.012 PubMed PMID: 33069718.
28. Wiśniewski K, Jóźwik-Pruska J, Bieńkowski M, Bobeff EJ, Bryl M, Kałużna-Czaplińska J, et al. Isoprostanes as potential cerebral vasospasm biomarkers. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2018 Nov 1;52(6):643–51. doi:10.1016/j.pjnns.2018.09.009
29. Tarimah K, Zulkarnaen DA, Widiastuti M, Wiyarta E, Bisri DY, Fuadi I, et al. Neuroprotective Effects of Magnesium Sulphate in Anesthesia and Neurocritical Care Settings: A Systematic Review [Internet]. *F1000Research*; 2025 [cited 2026 May 7]. Available from: <https://f1000research.com/articles/14-1318> doi:10.12688/f1000research.171465.1

30. Belcher JD, Beckman JD, Balla G, Balla J, Vercellotti G. Heme Degradation and Vascular Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Jan 15;12(2):233–48. doi:10.1089/ars.2009.2822 PubMed PMID: 19697995; PubMed Central PMCID: PMC2821146.
31. Hu X, Tao C, Gan Q, Zheng J, Li H, You C. Oxidative Stress in Intracerebral Hemorrhage: Sources, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3215391. doi:10.1155/2016/3215391 PubMed PMID: 26843907; PubMed Central PMCID: PMC4710930.
32. Zhang X, Xu C, Liu ZY, Zhang DY, Wang BH, Wang J, et al. The Inflammasome: A Promising Potential Therapeutic Target for Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025 Feb 19;30(2). doi:10.31083/FBL33454
33. Jin J, Duan J, Du L, Xing W, Peng X, Zhao Q. Inflammation and immune cell abnormalities in intracranial aneurysm subarachnoid hemorrhage (SAH): Relevant signaling pathways and therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2022 Nov 23;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1027756
34. Dienel A, Kumar T P, Blackburn SL, McBride DW. Role of platelets in the pathogenesis of delayed injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Nov;41(11):2820–30. doi:10.1177/0271678X211020865 PubMed PMID: 34112003; PubMed Central PMCID: PMC8756481.
35. Salvagno M, Sterchele ED, Zaccarelli M, Mrakic-Sposta S, Welsby IJ, Balestra C, et al. Oxidative Stress and Cerebral Vascular Tone: The Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Mar 5;25(5). doi:10.3390/ijms25053007
36. Wu F, Liu Z, Li G, Zhou L, Huang K, Wu Z, et al. Inflammation and Oxidative Stress: Potential Targets for Improving Prognosis After Subarachnoid Hemorrhage. *Front Cell Neurosci*. 2021 Sep 24;15. doi:10.3389/fncel.2021.739506
37. Wiśniewski K, Jóźwik-Pruska J, Bieńkowski M, Bobeff EJ, Bryl M, Kałużna-Czaplińska J, et al. Isoprostanes as potential cerebral vasospasm biomarkers. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2018 Nov 1;52(6):643–51. doi:10.1016/j.pjnns.2018.09.009
38. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, et al. Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 30;10(15):e021845. doi:10.1161/JAHA.121.021845 PubMed PMID: 34325514; PubMed Central PMCID: PMC8475656.
39. The role of catecholamines in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a narrative review [Internet]. [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.accjournal.org/journal/view.php?doi=10.4266/acc.001525>
40. Avola G, Pezzini A. Treatment-Related Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *J Clin Med*. 2024 Oct 4;13(19):5930. doi:10.3390/jcm13195930 PubMed PMID: 39407990; PubMed Central PMCID: PMC11478140.
41. Lin J, Scullion L, Garland CJ, Dora K. G $\beta\gamma$ subunit signalling underlies neuropeptide Y-stimulated vasoconstriction in rat mesenteric and coronary arteries. *Br J Pharmacol*. 2023 Dec;180(23):3045–58. doi:10.1111/bph.16192 PubMed PMID: 37460913; PubMed Central PMCID: PMC10953346.

42. Widiapradja A, Chunduri P, Levick SP. The role of neuropeptides in adverse myocardial remodeling and heart failure. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Jan 17;74(11):2019–38. doi:10.1007/s00018-017-2452-x PubMed PMID: 28097372; PubMed Central PMCID: PMC6339818.
43. Broessner G, Frank F, Kaltseis K, Karisik A, Knoflach M, Broessner G. Novel Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Interfering Migraine Therapies and Stroke – A Review [Internet]. Preprints; 2024 [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202410.1111> doi:10.20944/preprints202410.1111.v1
44. Ge Z, Wu G, Ma J, Ren S, Liu T, Wu X, et al. Neuro-immune interactions in coronary microvascular disease: mechanisms and therapeutic prospect. *Front Immunol.* 2025 Aug 29;16:1631083. doi:10.3389/fimmu.2025.1631083 PubMed PMID: 40948785; PubMed Central PMCID: PMC12425790.
45. Endo S, Suzuki J. Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Participation of adrenergic nerves in cerebral vessel wall. *Stroke.* 1979;10(6):703–11. doi:10.1161/01.str.10.6.703 PubMed PMID: 524411.
46. Taccone FS, Sterchele ED, Zaccarelli M, Mrakic-Spota S, Welsby I, Balestra C, et al. Reactive Oxygen Species (ROS), Reactive Nitrogen Species (RNS), Antioxidants, and Cerebral Vascular Tone [Internet]. Preprints; 2024 [cited 2026 Mar 6]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202401.0682> doi:10.20944/preprints202401.0682.v1
47. Ul Haq N, Ali R, Khan M, Ishaq M. Early Detection of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using Serum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *Cureus.* 2025 Oct 5;17. doi:10.7759/cureus.93865
48. Falter LK, Halama D, Scherlach C, Arlt F, Starke K, Hoffmann KT, et al. A Comparison of Three Perfusion Algorithms in Patients at Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Diagnostics.* 2025 Sep 3;15(17). doi:10.3390/diagnostics15172236
49. Leone A, Brombach T, Etingold J, Manall P, Carbone F, Colamaria A, et al. Advancements in neuromonitoring for predicting cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage using near-infrared spectroscopy: an observational study and review of the literature. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2025 Jul 10;57(1):157–64. doi:10.5114/ait/202002
50. 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
51. Neulen A, Kunzelmann S, Kosterhon M, Pantel T, Stein M, Berres M, et al. Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol.* 2020 Jan 30;11. doi:10.3389/fneur.2020.00013
52. Winberg J, Holm I, Cederberg D, Rundgren M, Kronvall E, Marklund N. Cerebral Microdialysis-Based Interventions Targeting Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2022;37(1):255–66. doi:10.1007/s12028-022-01492-5 PubMed PMID: 35488171; PubMed Central PMCID: PMC9283139.

53. Liu F, Bao Y, Qiu B, Mao J, Liao X, Huang H, et al. Identification of Novel Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Cognitive Decline in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Proteomic Approach. *Front Cell Neurosci.* 2022 May 6;16. doi:10.3389/fncel.2022.861425
54. Rumalla K, Lin M, Ding L, Gaddis M, Giannotta SL, Attenello FJ, et al. Risk Factors for Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Population-Based Study of 8346 Patients. *World Neurosurg.* 2021 Jan;145:e233–41. doi:10.1016/j.wneu.2020.10.008 PubMed PMID: 33049382.
55. Nguyen TA, Mai TD, Vu LD, Dao CX, Ngo HM, Hoang HB, et al. Validation of the accuracy of the modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading scale for predicting the outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLOS ONE.* 2023 Aug 22;18(8):e0289267. doi:10.1371/journal.pone.0289267
56. Nimavat B, Zirpe . Kapil. Old Wine in a New Bottle: VASOGRADE Scale and Biomarkers, Composite Model in Subarachnoid Hemorrhage. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2025 Dec 19;29:979–82. doi:10.5005/jp-journals-10071-25112
57. Nguyen TA, Vu LD, Mai TD, Dao CX, Ngo HM, Hoang HB, et al. Predictive validity of the prognosis on admission aneurysmal subarachnoid haemorrhage scale for the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Sci Rep.* 2023 Apr 25;13:6721. doi:10.1038/s41598-023-33798-5 PubMed PMID: 37185953; PubMed Central PMCID: PMC10130082.
58. Djilvesi D, Nikolic D, Nikolic MB, Jelaca B, Golubovic J, Pajicic F, et al. Predictive model and scoring system for delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A ten-year prospective analysis of observational data. *Brain Spine.* 2025 Nov 19;5:105885. doi:10.1016/j.bas.2025.105885 PubMed PMID: 41362355; PubMed Central PMCID: PMC12681525.
59. Lehrer H, Bansal A, Mohammadi N, Mittal A, Liang J, Reynolds AS. Attention Test as a Predictive Marker of Vasospasm in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Clinical and Translational Neuroscience.* 2025 Jun 18;9(2). doi:10.3390/ctn9020028
60. Gollwitzer M, Mazanec V, Steindl M, Atli B, Stroh-Holly N, Hauser A, et al. Early Prediction of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using a Machine Learning Model and Interactive Web Application. *Brain Sci.* 2025 Oct 31;15(11):1187. doi:10.3390/brainsci15111187 PubMed PMID: 41300194; PubMed Central PMCID: PMC12650305.
61. Chavali S, Seshan JR, Rath G. Management of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Update. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* 2025 Mar 5;12. doi:10.1055/s-0044-1801369
62. 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;61(3):247–56. doi:10.1007/s00234-019-02161-9 PubMed PMID: 30693409.
63. Komiyama M. Misunderstanding of Fisher’s grouping system for computed tomography evaluation of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Interv Neuroradiol.* 2019 Dec;25(6):653–4.

doi:10.1177/1591019919856511 PubMed PMID: 31177930; PubMed Central PMCID: PMC6838856.

64. Zhao D, Li Y, Cui J. The factors associated with the modified Fisher grade in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Physiol.* 2024 Jul 17;15. doi:10.3389/fphys.2024.1373925
65. M S, S O, M G, J R, M C, L R, et al. Comparing radiographic scores for prediction of complications and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Which performs best? *European journal of neurology.* 2023 Mar;30(3). doi:10.1111/ene.15634 PubMed PMID: 36371646.
66. Kole MJ, Shea P, Albrecht JS, Cannarsa GJ, Wessell AP, Miller TR, et al. Utility of the Hijdra Sum Score in Predicting Risk of Aneurysm in Patients With Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Experience With 550 Patients. *Neurosurgery.* 2019 Sep 9;86(6):783. doi:10.1093/neuros/nyz346 PubMed PMID: 31501896.
67. Oliveira Souza NV de, Rouanet C, Solla DJF, de Lima CVB, de Souza CA, Rezende F, et al. The Role of VASOGRADE as a Simple Grading Scale to Predict Delayed Cerebral Ischemia and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2023 Feb;38(1):96–104. doi:10.1007/s12028-022-01577-1 PubMed PMID: 36002635.
68. Gurbuz MS, Uysal E, Ozbilgi YE, Alyanak D, Sezgin S, Simsek AT, et al. The plus score as a dual-domain predictor of delayed cerebral ischemia and mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2026;49(1):204. doi:10.1007/s10143-025-04086-9 PubMed PMID: 41653199; PubMed Central PMCID: PMC12882940.
69. Czabajszki M, Garami A, Csécssei P, Viskolcz B, Oláh C, Váradi C. Relationship Between Clinical Factors and the Risk of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Exploratory Analysis. *Life.* 2025 Dec 30;16:59. doi:10.3390/life16010059
70. INAGAWA T, YAHARA K, OHBAYASHI N. Risk Factors Associated with Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014 Jun;54(6):465–73. doi:10.2176/nmc.oa.2013-0169 PubMed PMID: 24670311; PubMed Central PMCID: PMC4533446.
71. Samagh N, Bhagat H, Jangra K. Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(1):12–8. doi:10.4103/joacp.JOACP_192_17 PubMed PMID: 31057233; PubMed Central PMCID: PMC6495622.
72. van der Harst JJ, Elting JWJ, Hijlkema J, Veeger NJGM, van Donkelaar CE, van Dijk JMC, et al. Diagnostic value of transcranial doppler to predict delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2024;166(1):278. doi:10.1007/s00701-024-06164-1 PubMed PMID: 38949680; PubMed Central PMCID: PMC11217085.
73. Labak CM, Shammassian BH, Zhou X, Alkhachroum A. Multimodality Monitoring for Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Mini Review. *Front Neurol.* 2022 Apr 13;13. doi:10.3389/fneur.2022.869107

74. Miceli G, Basso MG, Cocciola E, Tuttolomondo A. Artificial Intelligence in the Diagnostic Use of Transcranial Doppler and Sonography: A Scoping Review of Current Applications and Future Directions. *Bioengineering*. 2025 Jun 21;12(7). doi:10.3390/bioengineering12070681
75. Kim Y, Kim A, Willams JD, Withington C, Tefera E, Felbaum DR, et al. Elevated Flow Velocity in Transcranial Doppler: Discrepancies Between Actual Vasospasm Locations and Flow Measurements. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2025 Sep;5(5):e001645. doi:10.1161/SVIN.124.001645
76. Fujimoto Y, Yamada K, Yoshida T. Diagnostic accuracy of transcranial Doppler for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2026 Feb 2;30:101. doi:10.1186/s13054-026-05849-6 PubMed PMID: 41630057; PubMed Central PMCID: PMC12952058.
77. Park Soo-Hyun Kim Tae Jung, Ko Sang Bae. Transcranial Doppler Monitoring in Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosonol Neuroimag*. 2022;14(1):1–9. doi:10.31728/jnn.2022.00115
78. Bhagat H, Samagh N, Jangra K. Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2019 Jan 1;35:12. doi:10.4103/joacp.JOACP_192_17
79. van der Harst JJ, Elting JWJ, Hijlkema J, Veeger NJGM, van Donkelaar CE, van Dijk JMC, et al. Diagnostic value of transcranial doppler to predict delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : To predict delayed cerebral ischemia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024 Jun 29;166(1):278. doi:10.1007/s00701-024-06164-1 PubMed PMID: 38949680; PubMed Central PMCID: PMC11217085.
80. Al-Nusair L, Kouli O, Ansari S, Carey K, Farhad I, Ali A, et al. Impact of transcranial Doppler on the management of delayed cerebral ischemia: a propensity-matched analysis. *J Neurosurg*. 2026 Feb 6;1–10. doi:10.3171/2025.9.JNS251710 PubMed PMID: 41650461.
81. Miceli G, Basso MG, Cocciola E, Tuttolomondo A. Artificial Intelligence in the Diagnostic Use of Transcranial Doppler and Sonography: A Scoping Review of Current Applications and Future Directions. *Bioengineering*. 2025 Jun 21;12(7). doi:10.3390/bioengineering12070681
82. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2016 May;124(5):1257–64. doi:10.3171/2015.4.JNS15428 PubMed PMID: 26495942.
83. Pan Y, Wan W, Xiang M, Guan Y. Transcranial Doppler Ultrasonography as a Diagnostic Tool for Cerebrovascular Disorders. *Front Hum Neurosci*. 2022 Apr 29;16. doi:10.3389/fnhum.2022.841809
84. Yao X, Cheng H, Yang C, Hao X, Zhao X, Fang X, et al. Comparison of non-contrast CT, CT perfusion, and CT angiography for predicting delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Insights Imaging*. 2026 Mar 3;17:62. doi:10.1186/s13244-026-02238-z PubMed PMID: 41774345; PubMed Central PMCID: PMC12957690.

85. Mitchell A, Gorolay VV, Aitken M, Hanneman K, Huo YR, Manning N, et al. CTP for the Screening of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal SAH: A Systematic Review and Meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2024 Jul;45(7):871–8. doi:10.3174/ajnr.A8249 PubMed PMID: 38816018; PubMed Central PMCID: PMC11286011.
86. 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
87. Neulen A, Kunzelmann S, Kosterhon M, Pantel T, Stein M, Berres M, et al. Automated Grading of Cerebral Vasospasm to Standardize Computed Tomography Angiography Examinations After Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2020 Jan 30;11. doi:10.3389/fneur.2020.00013
88. Letourneau-Guillon L, Farzin B, Darsaut TE, Kotowski M, Guilbert F, Chagnon M, et al. Reliability of CT Angiography in Cerebral Vasospasm: A Systematic Review of the Literature and an Inter- and Intraobserver Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Apr;41(4):612–8. doi:10.3174/ajnr.A6462 PubMed PMID: 32217551; PubMed Central PMCID: PMC7144629.
89. Allen J, Prater A, Kallas O, Abidi S, Howard B, Tong F, et al. Diagnostic Performance of Computed Tomography Angiography and Computed Tomography Perfusion Tissue Time-to-Maximum in Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of the American Heart Association*. 2022 Jan 4;11. doi:10.1161/JAHA.121.023828
90. Moser MM, Gramss L, Marik W, Weber M, Hirschmann D, Wang WT, et al. Agreement between CT-Angiography and Digital Subtraction Angiography in Predicting Angiographic Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Jun 26;13(13). doi:10.3390/jcm13133743
91. van der Harst JJ, Luijckx GJR, Elting JWJ, Bokkers RPH, van den Bergh WM, Eshghi OS, et al. Transcranial Doppler Versus CT-Angiography for Detection of Cerebral Vasospasm in Relation to Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Single-Center Cohort Study: The Transcranial doppler and CT-angiography for Investigating Cerebral vasospasm in Subarachnoid hemorrhage (TACTICS) study. *Crit Care Explor*. 2019 Jan;1(1):e0001. doi:10.1097/CCE.0000000000000001 PubMed PMID: 32166226; PubMed Central PMCID: PMC7063867.
92. Yao X, Cheng H, Yang C, Hao X, Xintong Z, Fang X, et al. Comparison of non-contrast CT, CT perfusion, and CT angiography for predicting delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Insights into Imaging*. 2026 Mar 3;17. doi:10.1186/s13244-026-02238-z
93. Merkel H, Lindner D, Gaber K, Ziganshyna S, Jentzsch J, Engelmann S, et al. Standardized Classification of Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage by Digital Subtraction Angiography. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Apr 3;11:2011. doi:10.3390/jcm11072011
94. Nam HH, Jang DK, Cho BR. Complications and risk factors after digital subtraction angiography: 1-year single-center study. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2022 Dec;24(4):335–40. doi:10.7461/jcen.2022.E2022.05.001 PubMed PMID: 36153862; PubMed Central PMCID: PMC9829562.

95. YARDIMCIOĞLU İ, ÖNAL Y, VELİOĞLU M, KARAKAŞ HM. Points to consider when evaluating three-dimensional digital subtraction angiography of intracranial aneurysms and their effects on treatment. *Turk J Med Sci.* 2021 Jun 28;51(3):1428–38. doi:10.3906/sag-2008-134 PubMed PMID: 33726484; PubMed Central PMCID: PMC8283457.
96. Mahmoud E, Lenell S, Nyberg C, Borota L. Use of Distal Intracranial Catheters for Better Working View of Cerebral Aneurysms Hidden by Parent Artery or Its Branches: A Technical Note. *Neurointervention.* 2021 Oct 7;16(3):267–74. doi:10.5469/neuroint.2021.00269
97. Zarrin D, Suri A, McCarthy K, Gaonkar B, Wilson B, Colby G, et al. Machine learning predicts cerebral vasospasm in patients with subarachnoid haemorrhage. *EBioMedicine.* 2024 Jun 19;105:105206. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105206
98. Lopes D, Hanel RA, Anagnostakou V, Cancelliere NM, Fiehler J, Lylyk I, et al. Development, image interpretation, clinical experience, and applications of optical coherence tomography in neurointerventional surgery. *Journal of NeuroInterventional Surgery.* 2026 Feb 20. doi:10.1136/jnis-2025-024359 PubMed PMID: 41720623.
99. Kim JH, Yi JH, Chang CH, Jung YJ. Evaluation of the Accuracy in Maximum Intensity Projection Images of Cerebral Computed Tomographic Angiography for the Diagnosis of Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage, in Comparison to Digital Subtraction Angiography. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2018 Mar 31;20(1):5–13. doi:10.7461/jcen.2018.20.1.5
100. Raz E, Nossek E, Sahlein DH, Sharashidze V, Narayan V, Ali A, et al. Principles, techniques and applications of high resolution cone beam CT angiography in the neuroangio suite. *J Neurointerv Surg.* 2023 Jun;15(6):600–7. doi:10.1136/jnis-2022-018722 PubMed PMID: 35835462.
101. Zhou Y, Weng W. Research progress in medical imaging for intracranial aneurysms: technological advances in diagnosis, management, and clinical integration. *Front Neurol.* 2025 Aug 28;16:1657536. doi:10.3389/fneur.2025.1657536 PubMed PMID: 40948638; PubMed Central PMCID: PMC12422900.
102. Wen L, Zhou L, Wu Q, Tang X, Ge J, Zhou X, et al. Early Microcirculatory Hemodynamic Changes Are Correlated With Functional Outcomes at Discharge in Patients With Aneurysmal SAH. *Front Neurol.* 2022 Jan 20;12. doi:10.3389/fneur.2021.793411
103. Su R, Sluijs P, Bobi J, Taha A, Beusekom H, Lugt A, et al. Towards quantitative digital subtraction perfusion angiography: An animal study. *Medical Physics.* 2023 May 24;50. doi:10.1002/mp.16473
104. Maurer C, Berlis A. Pharmaceutically Assisted Angioplasty to Relieve Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage—A Retrospective, Single-Center, Observational Comparison of Established and New Treatment Techniques. *CardioVascular and Interventional Radiology.* 2026 Feb 16;49. doi:10.1007/s00270-026-04367-w
105. Holmager RM, Jensen J, Nielsen TH, Munthe S. Could MR Angio Replace Digital Subtraction Angiography for Verification of Occlusion Rate of Cerebral Aneurysms? *Journal of Clinical Medicine.* 2025 Nov 20;14(22). doi:10.3390/jcm14228221

106. Ertuğrul ZÖ, Tuncer MC, Karabat MU. Cellular Mechanisms Underlying Endothelial and Histopathological Alterations Induced by Cerebral Angiography. *Journal of Clinical Medicine*. 2026 Jan 25;15(3). doi:10.3390/jcm15030974
107. Eren F, Ekmekci H, Karabagli H, Ozturk S. Headache-like Subarachnoid Hemorrhage After Digital Subtraction Angiography: A Case Report. *Turkish Journal Of Neurology*. 2018 Mar 1;2018:59–62. doi:10.4274/tnd.07088
108. Mittal A, Nowicki K, Mantena R, Cao C, Rochlin E, Dembinski R, et al. Advances in biomarkers for vasospasm - Towards a future blood-based diagnostic test. *World Neurosurgery X*. 2024 Mar 3;22. doi:10.1016/j.wnsx.2024.100343
109. Zhang C, Dou W, Yu K, Ji Y, Wang W, Sami MU, et al. The feasibility of non-contrast-enhanced zero echo time magnetic resonance angiography for characterization of intracranial atherosclerotic disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jun;11(6):2442–52. doi:10.21037/qims-20-696 PubMed PMID: 34079714; PubMed Central PMCID: PMC8107310.
110. Kolahi S, Tahamtan M, Sarvari M, Zarei D, Afsharzadeh M, Firouznia K, et al. Diagnostic Performance of TOF, 4D MRA, Arterial Spin-Labeling, and Susceptibility-Weighted Angiography Sequences in the Post-Radiosurgery Monitoring of Brain AVMs. *American Journal of Neuroradiology*. 2025 Jan 1;46(1):57–65. doi:10.3174/ajnr.A8420 PubMed PMID: 39025641.
111. Liu F, Yao Y, Zhu B, Yu Y, Ren R, Hu Y. The novel imaging methods in diagnosis and assessment of cerebrovascular diseases: an overview. *Front Med*. 2024 Apr 10;11. doi:10.3389/fmed.2024.1269742
112. Zhang C, Dou W, Yu K, Ji Y, Wang W, Sami MU, et al. The feasibility of non-contrast-enhanced zero echo time magnetic resonance angiography for characterization of intracranial atherosclerotic disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jun;11(6):2442–52. doi:10.21037/qims-20-696 PubMed PMID: 34079714; PubMed Central PMCID: PMC8107310.
113. Shah KA, White TG, Teron I, Turpin J, Dehdashti AR, Temes RE, et al. Quantitative magnetic resonance angiography as an alternative imaging technique in the assessment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol*. 2024 Apr;30(2):271–9. doi:10.1177/15910199221138167 PubMed PMID: 36357992; PubMed Central PMCID: PMC11095350.
114. Al-Rubaie A. Emerging Imaging Techniques and Clinical Insights in Traumatic Subarachnoid Hemorrhage and Brain Injury. *Neuroimaging*. 2025 Dec 13;1(1). doi:10.3390/neuroimaging1010003
115. Wazni W, Farooq S, Cox JA, Southwood C, Rozansky G, Kodankandath TV, et al. Use of Arterial Spin-Labeling in Patients with Aneurysmal Sub-arachnoid hemorrhage. *J Vasc Interv Neurol*. 2019 May;10(3):10–4. PubMed PMID: 31308864; PubMed Central PMCID: PMC6613486.
116. Hsu CCT, Suthiphosuwat S, Huynh T, Murphy A, Li Y, Bharatha A. High-Resolution MRI Vessel Wall Imaging in Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Spatiotemporal Pattern and Clinicoradiologic Implications. *Clin Neuroradiol*. 2020 Dec;30(4):801–10. doi:10.1007/s00062-019-00843-8 PubMed PMID: 31667525.

117. Aksakal M, Chang D, Kharaji M, Watt C, Levitt MR, Hippe DS, et al. Predicting Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal SAH: The Role of Vessel Wall MRI. *American Journal of Neuroradiology*. 2026 Apr 1;47(4):937–43. doi:10.3174/ajnr.A9024 PubMed PMID: 41022562.
118. Allen JW, Prater A, Kallas O, Abidi SA, Howard BM, Tong F, et al. Diagnostic Performance of Computed Tomography Angiography and Computed Tomography Perfusion Tissue Time-to-Maximum in Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of the American Heart Association*. 2022 Jan 4;11(1):e023828. doi:10.1161/JAHA.121.023828
119. Ma YH, Shang R, Li SH, Wang T, Lin S, Zhang CW. Efficacy of endovascular therapy for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024 Apr 23;15:1360511. doi:10.3389/fneur.2024.1360511 PubMed PMID: 38715691; PubMed Central PMCID: PMC11075757.
120. Neumann A, Schacht H, Schramm P. Neuroradiological diagnosis and therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Rofo*. 2024 Nov;196(11):1125–33. doi:10.1055/a-2266-3117 PubMed PMID: 38479413.
121. Busl K, Gouvêa Bogossian E, Claassen J, Helbok R, Provencio J, Robba C, et al. Beyond the bleed: complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Pathophysiology, clinical implications, and management strategies: a review. *Critical Care*. 2025 Sep 30;29. doi:10.1186/s13054-025-05640-z
122. Chen H, Elmer J, Zafar S, Ghanta M, Moura Junior V, Rosenthal E, et al. Combining Transcranial Doppler and EEG Data to Predict Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology*. 2021 Nov 29;98:10.1212/WNL.0000000000013126. doi:10.1212/WNL.0000000000013126
123. Leone A, Brombach T, Etingold J, Manall P, Carbone F, Colamaria A, et al. Advancements in neuromonitoring for predicting cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage using near-infrared spectroscopy: an observational study and review of the literature. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2025 Jul 10;57(1):157–64. doi:10.5114/ait/202002
124. Būce-Šatoba I, Krūmiņa G, Ozolina A. The Impact of Near-Infrared Spectroscopy in Early Detection of Cerebral Deterioration After Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*. 2026 Feb 9;15:1349. doi:10.3390/jcm15041349
125. Winberg J, Holm I, Cederberg D, Rundgren M, Kronvall E, Marklund N. Cerebral Microdialysis-Based Interventions Targeting Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2022;37(1):255–66. doi:10.1007/s12028-022-01492-5 PubMed PMID: 35488171; PubMed Central PMCID: PMC9283139.
126. Toshev II. ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN NEURO-ICU: FROM MONITORING TO PROGNOSIS. *International Journal of Cognitive Neuroscience and Psychology*. 2025 Jun 9;3(6):1–8.
127. Elzaafarany K. Cerebral Vasospasm Detection And Treatment Using Transcranial Doppler Signal Analysis And Adaptive Medication Pump Mechanism. All ETDs from UAB [Internet]. 2018 Jan 1. Available from: <https://digitalcommons.library.uab.edu/etd-collection/1597>

128. Katsuki M, Kawamura S, Koh A. Easily Created Prediction Model Using Automated Artificial Intelligence Framework (Prediction One, Sony Network Communications Inc., Tokyo, Japan) for Subarachnoid Hemorrhage Outcomes Treated by Coiling and Delayed Cerebral Ischemia. *Cureus*. 2021 Jun;13(6):e15695. doi:10.7759/cureus.15695 PubMed PMID: 34277282; PubMed Central PMCID: PMC8281789.
129. Francoeur C, Mayer S. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*. 2016 Dec 1;20. doi:10.1186/s13054-016-1447-6
130. Wendl K, Knebusch M, Hörmann B, Eimer C, Borgmann T, Egermann H, et al. Comparative analysis of two standardised protocols for prevention of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol Intensive Care*. 2025 May 9;4(3):e0073. doi:10.1097/EA9.0000000000000073 PubMed PMID: 40453484; PubMed Central PMCID: PMC12122171.
131. Batarda Sena P, Gonçalves M, Maia B, Fernandes A, Bento L. Evidence-Based Approach to Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia: Milrinone as a Therapeutic Option—A Narrative Literature Review and Algorithm Treatment Proposition. *Neurology International*. 2025 Feb 21;17:32. doi:10.3390/neurolint17030032
132. Batista S, Bocanegra-Becerra JE, Claassen B, Rubião F, Rabelo NN, Figueiredo EG, et al. Biomarkers in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A short review. *World Neurosurgery*: X. 2023 Jul 1;19:100205. doi:10.1016/j.wnsx.2023.100205
133. Shaukat A, Zahoor MA, Khan K, Khan AS, Saleem R, Ariyasiri A, et al. Liberal Versus Restrictive Blood Transfusion Strategies in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Res Pract*. 2026 Jan 12;2026:6179847. doi:10.1155/ccrp/6179847 PubMed PMID: 41531458; PubMed Central PMCID: PMC12793887.
134. Turgeon A, Fergusson D, Clayton L, Patton MP, Neveu X, Walsh T, et al. Liberal or Restrictive Transfusion Strategy in Patients with Traumatic Brain Injury. *The New England journal of medicine*. 2024 Jun 13;391. doi:10.1056/NEJMoa2404360
135. Foudhaili A, Leclerc B, Martinache F, Chauvin A, Vitiello D, Chousterman B. Early mobilization in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage may improve functional status and reduce cerebral vasospasm rate: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2024 Oct 18;56:jrm41225–jrm41225. doi:10.2340/jrm.v56.41225
136. Chavali S, Seshan JR, Rath G. Management of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Update. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2025 Mar 5;12. doi:10.1055/s-0044-1801369
137. Oktavian M, Bisri Y, Rachman I. Diagnosis and Management of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal SAH. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*. 2025 Oct 20;14:108–16. doi:10.24244/jni.v14i3.657
138. Thilak S, Brown P, Lawrence E, Gopal S, Mullhi R, Chacko C, et al. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: pathophysiology, diagnosis and neurotherapeutic opportunities. *Discov Med (Singap)*. 2025 Apr 14;2(1):s44337-025-00302-z. doi:10.1007/s44337-025-00302-z PubMed PMID: 41835314; PubMed Central PMCID: PMC7618874.

139. Chan A, Choi E, Yuki I, Suzuki S, Golshani K, Chen J, et al. Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Developing Treatments. *Brain Hemorrhages*. 2020 Sep 1;2. doi:10.1016/j.hest.2020.08.003
140. Radiansyah RS, Pamungkas Y, Ikhtiar I. Magnesium as an adjunct to nimodipine in subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *J Yeungnam Med Sci*. 2025 Feb 2;42:26. doi:10.12701/jyms.2025.42.26 PubMed PMID: 39895256; PubMed Central PMCID: PMC12005684.
141. Carlson A, Hänggi D, Shuttleworth C. Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future. *Current Neuropharmacology*. 2019 Sep 27;17. doi:10.2174/1570159X17666190927113021
142. Kevci R, Lewén A, Ronne-Engström E, Velle F, Enblad P, Svedung Wettervik T. Lumbar puncture-verified subarachnoid hemorrhage: bleeding sources, need of radiological examination, and functional recovery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(7):1847–54. doi:10.1007/s00701-023-05640-4 PubMed PMID: 37227503; PubMed Central PMCID: PMC10319674.
143. Mehra A, Gomez F, Bischof H, Diedrich D, Laudanski K. Cortical Spreading Depolarization and Delayed Cerebral Ischemia; Rethinking Secondary Neurological Injury in Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 8;24(12):9883. doi:10.3390/ijms24129883 PubMed PMID: 37373029; PubMed Central PMCID: PMC10298204.
144. Frank R, Szarvas PA, Pesti I, Zsigmond A, Berkecz R, Menyhárt A, et al. Nimodipine inhibits spreading depolarization, ischemic injury, and neuroinflammation in mouse live brain slice preparations. *European Journal of Pharmacology*. 2024 Jun 1;977:176718. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176718
145. Wendl K, Knebusch M, Hörmann B, Eimer C, Borgmann T, Egermann H, et al. Comparative analysis of two standardised protocols for prevention of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol Intensive Care*. 2025 May 9;4(3):e0073. doi:10.1097/EA9.0000000000000073 PubMed PMID: 40453484; PubMed Central PMCID: PMC12122171.
146. Chan A, Choi E, Yuki I, Suzuki S, Golshani K, Chen J, et al. Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Developing Treatments. *Brain Hemorrhages*. 2020 Sep 1;2. doi:10.1016/j.hest.2020.08.003
147. Lind ANR, Krabbenhøft MG, Valentin JB, Haldrup M, Dyrskog S, Rasmussen M, et al. Cisternal and intraventricular irrigation in subarachnoid and intraventricular haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2025 Feb 25;10(1):5–15. doi:10.1136/svn-2023-003062 PubMed PMID: 38782496; PubMed Central PMCID: PMC11877441.
148. Wolf S, Mielke D, Barner C, Malinova V, Kerz T, Wostrack M, et al. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2023 Aug 14;80:833–42. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1792
149. Jiang Y, Wang G, Jiang S, Wang Y, Tian Q, Li M. Molecular Mechanisms and Targeted Intervention Strategies of Calcium Overload in Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026 Feb 28;27:2279. doi:10.3390/ijms27052279

150. Feulner J, Weidinger C, Dörfler A, Birkholz T, Buchfelder M, Sommer B. Early Intravenous Magnesium Sulfate and Its Impact on Cerebral Vasospasm as well as Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Matched Case-Control Analysis. *World Neurosurgery*. 2024 Mar 1;186. doi:10.1016/j.wneu.2024.03.062
151. Feulner J, Weidinger CS, Dörfler A, Birkholz T, Buchfelder M, Sommer B. Early Intravenous Magnesium Sulfate and Its Impact on Cerebral Vasospasm as well as Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Matched Case-Control Analysis. *World Neurosurg*. 2024 Jun;186:e106–13. doi:10.1016/j.wneu.2024.03.062 PubMed PMID: 38514031.
152. Liu J, He J, Chen X, Feng Y, Wang C, Awil MA, et al. Cilostazol for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2022 Jan 13;51(2):138–48. doi:10.1159/000518731
153. Chen H, Luo W, Cai X, Cai J. Cilostazol Administration for Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Neuropharmacol*. 2022 Oct 1;45(5):111–6. doi:10.1097/WNF.0000000000000489 PubMed PMID: 36162042.
154. Mutoh T, Aono H, Seto W, Kimoto T, Tochinnai R, Moroi J, et al. Cardiopulmonary Events of the Elderly (≥ 75 Years) during Clazosentan Therapy after Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Study from a Tertiary Stroke Center in Japan. *Medicina*. 2024 Jan 21;60(1). doi:10.3390/medicina60010185
155. Marques IP, Albuquerque CRC de, Souza NV de O, Andrade JBC de, Silva GS, Kurtz P. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a narrative review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2025 Jun 25;83(6):s00451809885. doi:10.1055/s-0045-1809885 PubMed PMID: 40562372; PubMed Central PMCID: PMC12196565.
156. Marquez-Romero J, Ramírez KI. Sphenopalatine ganglion stimulation for the treatment of cerebrovascular ischemia. *Clinical Autonomic Research*. 2024 Dec 18;35. doi:10.1007/s10286-024-01085-6
157. Sisti J, Russo G, Sperring C, Cherukuri S. Intraarterial Vasodilator Treatment for Cerebral Vasospasm After SAH: Where Are We and Where Do We Go? In: 2025. p. 147–67. doi:10.1007/978-3-031-80173-0_10
158. Azari Jafari A, Mirmoeeni S, Johnson WC, Shah M, Hassani MS, Nazari S, et al. The effect of induced hypertension in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A narrative review. *Curr J Neurol*. 2023 Jul 6;22(3):188–96. doi:10.18502/cjn.v22i3.13799 PubMed PMID: 38011457; PubMed Central PMCID: PMC10626142.
159. Loan JJM, Wiggins AN, Brennan PM. Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *Br J Neurosurg*. 2018 Apr;32(2):157–64. doi:10.1080/02688697.2018.1426720 PubMed PMID: 29338431.
160. Lakhal K, Hivert A, Alexandre PL, Fresco M, Robert-Edan V, rodie talbere pierre andré, et al. Intravenous Milrinone for Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: The MILRISPASM Controlled Before–After Study. *Neurocritical Care*. 2021 Sep 3;35. doi:10.1007/s12028-021-01331-z

161. Veldeman M, Weiss M, Albanna W, Nikoubashman O, Schulze-Steinen H, Clusmann H, et al. Incremental Versus Immediate Induction of Hypertension in the Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2022;36(3):702–14. doi:10.1007/s12028-022-01466-7 PubMed PMID: 35260962; PubMed Central PMCID: PMC9110507.
162. Lasocki S, Lakhal K, Courson H de, Geslain M, Launey Y, Pottecher J, et al. Milrinone infusion for vasospasm treatment in subarachnoid haemorrhage: protocol for a double-blind randomised clinical trial – the MiVAR study. *BMJ Open*. 2025 Oct 1;15(10):e101483. doi:10.1136/bmjopen-2025-101483 PubMed PMID: 41151960.
163. Mielke D, Döring K, Behme D, Psychogios MN, Rohde V, Malinova V. The Impact of Endovascular Rescue Therapy on the Clinical and Radiological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Safe and Effective Treatment Option for Hemodynamically Relevant Vasospasm? *Front Neurol*. 2022 May 9;13:838456. doi:10.3389/fneur.2022.838456 PubMed PMID: 35614929; PubMed Central PMCID: PMC9124775.
164. Veldeman M, Rossmann T, Haeren R, Schenk H, Raj R, Weyland CS. Endovascular Treatment of Symptomatic Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – a Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. medRxiv; 2025 [cited 2026 May 5]. p. 2025.10.23.25338701. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.10.23.25338701v1> doi:10.1101/2025.10.23.25338701
165. Fakhri R, Bhatti I, Ahmed R, Ma X, Gillani S, Siddiq F, et al. Endovascular Therapy Outcomes for Cerebral Vasospasm in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2025 Jul 31;35:e70066. doi:10.1111/jon.70066
166. Kramer A, Selbach M, Kerz T, Neulen A, Brockmann MA, Ringel F, et al. Continuous Intraarterial Nimodipine Infusion for the Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective, Single-Center Cohort Trial. *Front Neurol*. 2022 Mar 15;13. doi:10.3389/fneur.2022.829938
167. Thaler C, Tokareva B, Wentz R, Heitkamp C, Bechstein M, Horn N van, et al. Risk Factors for Unfavorable Functional Outcome after Endovascular Treatment of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology*. 2025 Mar 1;46(3):495–501. doi:10.3174/ajnr.A8511 PubMed PMID: 40015973.
168. Barbosa S, Jorge N, Silva ML, Maia I, Dias C, Pereira E, et al. Treatment of Cerebral Vasospasm With Continuous Intra-Arterial Nimodipine: A Case Report. *Cureus*. 2022 Oct;14(10):e30507. doi:10.7759/cureus.30507 PubMed PMID: 36415418; PubMed Central PMCID: PMC9675291.
169. Neulen A, Fassl V, Kurz E, Kramer A, Nedwed A, Brockmann M, et al. Clinical outcomes in spontaneous subarachnoid hemorrhage after introduction of continuous intra-arterial vasospasmolysis for treatment of refractory delayed cerebral ischemia. *Frontiers in Neurology*. 2025 Dec 3;16. doi:10.3389/fneur.2025.1636083

170. Salem MM, Khalife J, Desai S, Sharashidze V, Badger C, Kuhn AL, et al. COManeci MechANical Dilation for vasospasm (COMMAND): multicenter experience. *J NeuroIntervent Surg.* 2023 Sep;15(9):864–70. doi:10.1136/jnis-2022-019272
171. Müller MD, Janosovits K, Bervini D, Mordasini P, Dobrocky T, Piechowiak EI, et al. Continuous intracisternal nimodipine administration as rescue therapy for refractory vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2025;167(1):285. doi:10.1007/s00701-025-06702-5 PubMed PMID: 41186788; PubMed Central PMCID: PMC12586204.
172. Kulhari S. A Perspective on Cerebral Vasospasm Post Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Synopsis, Guidelines, Treatment, & Advances [Internet]. [cited 2026 May 5]. Available from: <https://www.jcmedu.org/jcmedu-articles/a-perspective-on-cerebral-vasospasm-post-aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage-synopsis-guidelines-treatment-advances-101251.html>
173. Albrecht C, Liang R, Trost D, Hostettler I, Renz M, Meyer B, et al. Endovascular therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Single-center experience in a high-volume neurovascular unit. *Brain Spine.* 2024 Nov 6;4:104133. doi:10.1016/j.bas.2024.104133 PubMed PMID: 39582526; PubMed Central PMCID: PMC11582754.
174. Guenego A, Salim HA, Wang M, Heit JJ, Sadeghi N, Ligot N, et al. Treatment of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using the Compliant Manually Adjustable Mesh Comaneci. *J Belg Soc Radiol.* 108(1):89. doi:10.5334/jbsr.3714 PubMed PMID: 39431058; PubMed Central PMCID: PMC11488188.
175. Su Y, Pukenas B, Favilla C, Zanaty M, Hasan D, Kung D. Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. *World Neurosurgery.* 2019 Dec 1;135. doi:10.1016/j.wneu.2019.12.097