

ABC OM

Aneurysmal subaraknoidalblödning

Subaraknoidalblödning är en blödning mellan hjärnans innersta hinnor, araknoidea och pia mater, som kan uppstå spontant eller till följd av skalltrauma. Spontan subaraknoidalblödning orsakad av ett brutet aneurysm är ett akut tillstånd med hög mortalitet (27-44 procent) där snabb diagnostik och behandling är avgörande för prognosen [1, 2]. Syftet med denna artikel är att redogöra för primär handläggning och diagnostik samt översiktligt beskriva behandlingsprinciper och komplikationer vid aneurysmblödning.

Bakgrund

Traumatisk subaraknoidalblödning är ibland förenad med skallfraktur, kontusionsblödning och subduralhematom och behandlingen riktas i första hand mot dessa tillstånd. Blödningsutbredningen vid traumatisk subaraknoidalblödning skiljer sig från spontan subaraknoidalblödning och sker vanligen mera ytligt längs hjärnans hemisfärer. Subaraknoidalblödning orsakas av själva traumat, och annan blödningskälla brukar saknas, varför ingen vidare utredning är indicerad. Förekomst av subaraknoidal blod kring centrala hjärnstrukturer, circulus Willisii och fissura Sylvii, bör dock alltid utredas skyndsamt även vid tydlig traumaanamnes då ett spontant insjuknande i subaraknoidalblödning kan föregå ett skalltrauma [3].

Spontan subaraknoidalblödning drabbar globalt cirka 9 per 100 000 människor årligen och orsakar drygt 5 procent av alla strokefall. Incidensen av subaraknoidalblödning varierar geografiskt och är dubbelt så hög i Finland och Japan. Till skillnad från andra former av stroke är medelåldern vid insjuknande i subaraknoidalblödning lägre, mellan 50-60 år, och kvinnor drabbas något oftare än män [4, 5]. Aneurysmblödning utgör 85 procent av alla spontana blödningar i subaraknoidalrummet. Exempel på andra, ovanligare orsaker är arteriovenösa missbildningar, vaskulit och koagulationsstörningar. I cirka 10 procent av fallen hittas ingen blödningskälla, som till exempel vid prepontina eller perimesencefala blödningar. Prognosen vid dessa blödningar är i allmänhet bättre än vid aneurysmal subaraknoidalblödning [5].

Intrakraniella aneurysm kännetecknas av en lokal försvagning och utbuktning i den arteriella kärlväggen och förekommer hos 2-5 procent av den vuxna befolkningen [6, 7]. Riskfaktorer för aneurysmutveckling är hypertoni, rökning, kvinnligt kön, hög ålder, tidigare subaraknoidalblödning, hereditet (två eller flera förstegradsläktingar) samt genetiska syndrom

Björn Sjögren,

ST-läkare

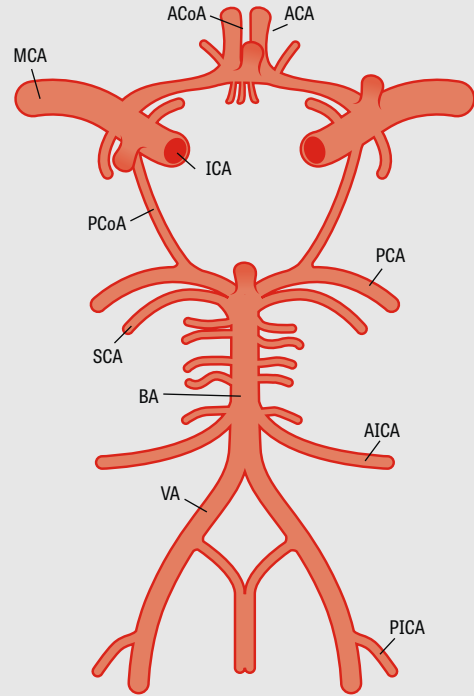
• bjorn.sjogren@regionostergotland.se

Peter Milos, över-

läkare, studierektor;

båda neurokirurgiska kliniken, US, Linköping

CIRCULUS WILLISII



Aneurysmlokalisation	Frekvens (procent)
ACoA	30
PCoA	25
MCA	20
ICA (bifurkation)	7,5
ACA	4
Basilaristopp	7
PICA	3
Övriga	3,5

► **Circulus Willisii.** De vanligaste aneurysmlokalisationerna [9]. ICA = a carotis interna; ACoA = a communicans anterior; ACA = a cerebri anterior; MCA = a cerebri media; PCoA = a communicans posterior; PCA = a cerebri posterior; SCA = a cerebelli superior; BA = a basilaris; AICA = a cerebelli inferior anterior; VA = a vertebralis; PICA = a cerebelli inferior posterior. Med tillstånd av Journal of Neurosurgery Publishing Group, www.thejns.org

DIFFERENTIALDIAGNOSER VID ÅSKKNALLSHUVUDVÄRK

- Sinustrombos
- Intrakraniell infektion
- Artärdissektion
- Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom
- Akut hypertensiv kris
- Hypofysapoplexi
- Spontan intrakraniell hypotension
- Ischemisk stroke
- Kolloidcysta
- Retrokivalt hematom
- Primär åskknallshuvudvärk
- Orgasmhuvudvärk
- Godartad hosthuvudvärk
- Ansträngningshuvudvärk

MEDICINENS ABC

• Medicinens ABC är en artikelserie där läkare under utbildning tillsammans med handledare beskriver vanliga sjukdomstillstånd,

procedurer eller behandlingar som en nybliven specialist ska kunna handlägga självständigt. Artiklarna ska ge praktisk handledning inom ett avgränsat område.

• Kontakta Jan Östergren (jan.ostergren@lakartidningen.se) för diskussion av valt ämne och upplägg innan skrivandet börjar.

som Ehlers-Danlos syndrom typ IV och polycystisk njursjukdom. Hypertension och aneurysms morfologi, storlek och lokalisering är i sin tur viktiga faktorer som påverkar rupturrisken [5, 8]. Predilektionsställe för intrakraniella aneurysm är förgreningspunkter i kärlträdet i anslutning till circulus Willisii, där den hemodynamiska stressen är störst [5].

Symtom och fynd

Huvudvärk drabbar med varierande intensitet 97 procent av patienterna med subaraknoidalblödning. Kardinalsymtomet är plötsligt insättande huvudvärk, åskknallshuvudvärk, som patienten ofta beskriver som den värsta huvudvärken i sitt liv [2]. Huvudvärken behöver dock inte vara svår, utan det är plötsligheten i insjuknandet som är den viktigaste ledtråden till diagnosen [10]. Åskknallshuvudvärk som enda symptom förekommer hos 10 procent av patienterna [11]. Andra associerade symptom är illamående, kräkningar, nacksmärta och fotofobi [8]. Kliniskt kan även medvetandesänkning, pupill dilatation, nackstyvhet, intraokulära blödningar, hypertension och krampanfall förekomma. Fokalneurologiska bortfallssymtom som hemipares kan i akutskedet vara ett tecken på att blödningen har komplicerats av ett intracerebralt hematom [10]. Andra faktorer som kan försvåra diagnostiken är lungödem, hjärtarytmier och EKG-förändringar liknande dem vid hjärtinfarkt [12].

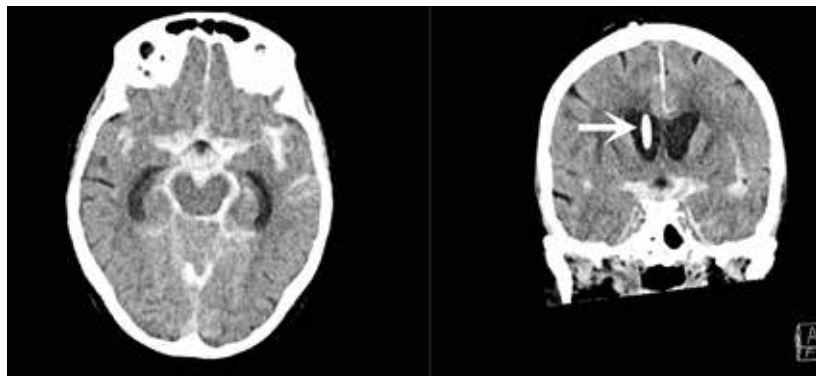
Cirka 17 procent av patienterna med subaraknoidalblödning har upplevt ett plötsligt men övergående huvudvärksinsjuknande dagar till veckor innan blödningen diagnostiseras. Denna varningsblödning orsakas ofta av en mindre aneurysmblödning som kan förbises av patient och läkare. Kännedom om varningsblödning är mycket viktig för att undvika försenad diagnostik och behandling av aneurysm samt minska risken för en ny livshotande blödning [13].

Åskknallshuvudvärk kan även förekomma vid andra sjukdomstillstånd. Alla patienter som söker med nyttillkommen och plötsligt insättande huvudvärk ska dock misstänkas vara drabbade av subaraknoidalblödning och genomgå akut diagnostik [14].

Diagnostik

Vid klinisk misstanke om subaraknoidalblödning ska datortomografiundersökning av huvud (DT-huvud) utan kontrast utföras. Radiologen är ofta typisk med blod i basala cisterner och fissura Sylvii. Aneurysmblödningar kan även ge upphov till intraventrikulära blödningar, intracerebrala hematom, särskilt i anslutning till fissura Sylvii, och i sällsynta fall subdurala blödningar [10, 15]. Subaraknoidalblödningens omfattning och patientens kliniska tillstånd kan graderas med skattningsskalor [5, 16].

Sensitiviteten för subaraknoidalblödning vid DT-huvud är över 97 procent de första 3 dygna efter blödningen men sjunker sedan till 50 procent efter 5-7 dagar [17]. Vid stark klinisk misstanke och negativ DT-huvud bör lumbalpunktion utföras med cellräkning i 3 provtagningsrör och spektrofotometri där likvors absorbans av ljus analyseras vid olika våglängder [18, 19]. Cellräkning är mindre tillförlitligt än spektrofotometri vid diagnostiken då det kan vara svårt att skilja subaraknoidalblödning från stickblödning. Blod i likvor hemolyseras till oxihemoglobin



Till vänster: subaraknoidalblödning med blod i basala cisterner; fissura Sylvii och runt hjärnstammen. Till höger: avlastande ventrikeldrän (vit pil) i höger sidoventrikel.

Intracerebralt hematom temporalt vänster i nära anslutning till fissura Sylvii. Blödningen är orsakad av ett brutet aneurysm på a cerebri media.



»Kardinalsymtomet är plötsligt insättande huvudvärk, åskknallshuvudvärk, som patienten ofta beskriver som den värsta huvudvärken i sitt liv.«

SKATTNINGSSKALOR VID SUBARAKNOIDALBLÖDNING

Hunt & Hess	
Grad	Symtom
1	Vaken och orienterad, asymtomatisk, lindrig huvudvärk eller lätt nackstyvhet.
2	Vaken med medelsvår till svår huvudvärk, nackstyvhet, inga neurologiska bortfall utöver eventuell kranialnervpåverkan.
3	Konfusorisk, letargisk eller lättare fokala bortfall annat än kranialnervpåverkan.
4	Stuporös eller måttlig till svår hemipares.
5	Djupt komatös, moribund.
Fishers modifierade skala	
Grad	Blodmängd vid DT-huvud
0	Inget blod.
1	Fokal eller diffus tunn subaraknoidalblödning, avsaknad av intraventrikulära blödningar.
2	Fokal eller diffus tunn subaraknoidalblödning, med intraventrikulära blödningar.
3	Fokal eller diffus tjock subaraknoidalblödning, avsaknad av intraventrikulära blödningar.
4	Fokal eller diffus tjock subaraknoidalblödning, med intraventrikulära blödningar.

inom 2-4 timmar både in vivo och in vitro. Oxihemoglobin omvandlas in vivo vidare till bilirubin upp till 12 timmar efter blödningen. Då förekomst av bilirubin vid lumbalpunktion är en stark indikator för genomgången subaraknoidalblödning bör lumbalpunktion utföras tidigast 6 och helst 12 timmar efter symtomdebut. Falskt positiva värden kan uppstå om undersökningen föregåtts av en tidigare lumbalpunktion med stickblödning [18]. Om både DT-huvud och lumbalpunktion är negativa kan diagnostiken avslutas, men vid kvarstående hög klinisk misstanke om subaraknoidalblödning rekommenderas kontakt med neurokirurgisk klinik för diskussion [20].

Det diagnostiska värdet av lumbalpunktion har börjat ifrågasättas efter att studier visat en mycket hög sensitivitet (100 procent) för subaraknoidalblödning när DT-huvud utförts inom 6 timmar från symtomdebut [21, 22]. Enligt Socialstyrelsens senaste rekommendation är lumbalpunktion inte alltid obligat vid negativ DT-huvud om mindre än 6 timmar förflutit sedan insjuknandet [23]. Rekommendationen från Svensk neurokirurgisk förening är dock att en negativ DT-huvud alltid bör åtföljas av lumbalpunktion vid misstanke om subaraknoidalblödning [24].

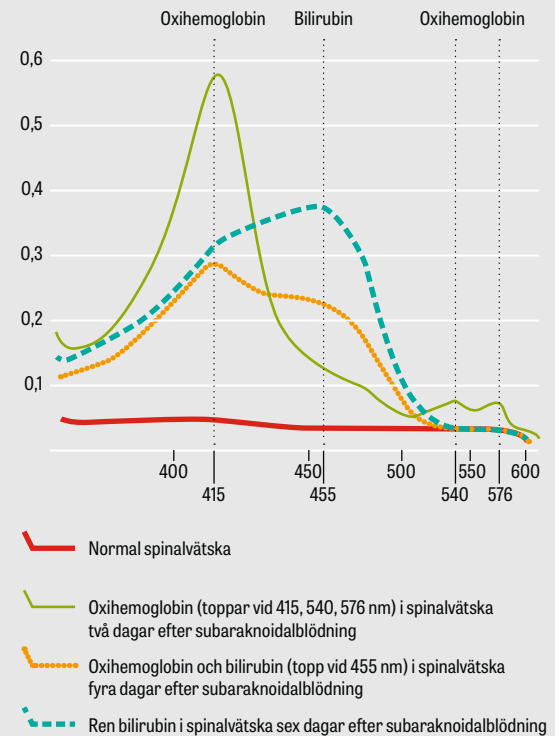
Akut handläggning

Det akuta omhändertagandet vid spontan subaraknoidalblödning syftar till att stabilisera patienten enligt ABCDE-principer och förhindra att ett potentiellt aneurysm blöder på nytt. Drygt 15 procent av patienterna reblöder inom 6 timmar och prognosen är då dystert med en mortalitet kring 20-60 procent [5, 25]. Tranexamsyra har under akutfasen visats minska risken för reblödning genom att motverka fibrinolys av koagel i anslutning till det brustna aneurysmet. Flera svenska neurokirurgiska kliniker rekommenderar tranexamsyra som reblödningsprofylax i väntan på definitiv behandling av aneurysmet. Behandlingen bör dock inte pågå mer än 72 timmar då långtidsanvändning kan öka risken för ischemiska skador [26, 27].

Patienter med subaraknoidalblödning ska redan på akutmottagningen följas med täta kontroller av vakenhetsgrad, neurologiskt status och vitalparametrar. Saturation och blodtryck bör optimeras för att minska risken för sekundära hjärnskador [7]. Då ett högt blodtryck ökar risken för reblödning eftersträvas hos vakna patienter ofta ett systoliskt tryck under 160 mm Hg [8]. Medvetandesänkta patienter har ofta ett högre intrakraniellt tryck och ett reducerat cerebralt blodflöde, där blodtryckssänkning ytterligare kan minska det cerebrala blodflödet med cerebral syrebrist och sekundär infarktutveckling. Sänkning av blodtrycket hos djupt medvetlösa patienter är därför kontraindicerat [28]. För att undvika blodtryckstoppar hos vakna patienter rekommenderas sängläge, frikostig smärtlindring, tillförsel av antiemetika och omhändertagande i en lugn miljö. Analgetika tillhörande NSAID-gruppen ska undvikas på grund av deras negativa påverkan på hemostasen. Blodtryckssänkande behandling bör övervägas med snabbverkande läkemedel, exempelvis labetalol [7].

Transport av vaken patient till neurokirurgisk klinik ska alltid ske med intubationsberedskap. Tydligt vakenhetsänkta eller medvetlösa patienter ska intuberas före transport.

SPEKTROFOTOMETRI AV CEREBROSPINALVÄTSKA



► Spektrofotometri av cerebrospinalvätska med absorptionskurvor för oxihemoglobin och bilirubin 2, 4 och 6 dagar efter subaraknoidalblödning. Det saknas absolut konsensus kring spektrofotometriska gränsvärden som kan variera beroende på laboratoriets analysmetod. Som tumregel brukar dock absorptionsvärden över 0,030 betraktas som subaraknoidalblödning. Med tillstånd av Klinisk kemi, Universitetssjukhuset i Linköping.

CYKLOKAPRONSCHEMA. Neurokirurgiska kliniken, Linköping

- Cyklokapron (tranexamsyra) 1 g ges intravenöst när subaraknoidalblödning bekräftats radiologiskt eller med lumbalpunktion.
- Ytterligare 1 g ges intravenöst efter tre timmar och därefter var sjätte timme tills dess att aneurysmet åtgärdats eller aneurysm uteslutits.
- Ordination ska föregås av diskussion med neurokirurgjour.



DT-angiografi av huvud som visar ett vänstersidigt media-aneurysm (pil).

Neurokirurgisk handläggning

Alla patienter med subaraknoidalblödning genomgår vid ankomst till neurokirurgisk klinik DT-angiografi av huvud för kartläggning av eventuell blödningskälla. Beroende på regionala rutiner kan undersökningen ibland utföras på det primära sjukhuset. Vid negativ DT-angiografi med typisk blödningsutbredning kompletteras utredningen med kateterburen angiografi, och om även denna är negativ, vilket kan vara fallet om aneurysmet är trombotiserat, rekommenderas ofta förnyad undersökning efter cirka 5-7 dagar [5, 29, 30]. Hos medvetandesänkta patienter med hydrocefalus anläggs ett avlastande ventrikeldrän akut [8].

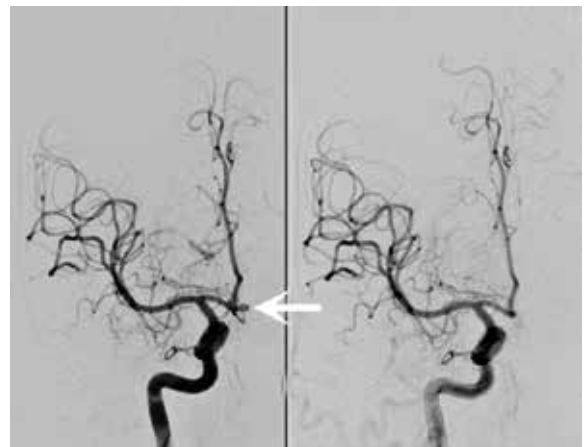
Brustna aneurysm bör åtgärdas snarast möjligt och åtminstone inom 72 timmar efter insjuknandet för att undvika reblödning [7, 31]. Vid konservativ behandling riskerar drygt hälften av patienterna att reblöda inom ett halvår [32]. Definitiv behandling syftar till att exkludera aneurysmet från den cerebrala cirkulationen, antingen via mikrokirurgisk stjäkkligatur (clipping) eller endovaskulär ocklusion (coiling). Vid clipping appliceras via kraniotomi en klämma över aneurysmets bas och vid coiling stängs aneurysmet av intravasalt med mikrospiraler, coils, via kateterisering av a femoralis. Val av behandlingsmetod styrs av ålder, komorbiditet, tillgänglig kompetens, förekomst av intracerebrala hematoma samt aneurysmets storlek, beskaffenhet och lokalisering [33]. En randomiserad studie visade ett bättre kliniskt utfall efter coiling än med clipping då aneurysmet bedömdes vara tekniskt åtkomligt med båda metoderna [34]. Endovaskulär behandling tycks medföra en något högre risk för ofullständig ocklusion och reblödning, vilket dock inte påverkar det bättre kliniska utfallet vid långtidsuppföljning [35-37]. För aneurysm som är tekniskt åtkomliga med båda metoderna är coiling därför ofta förstahandsval [33].

Komplikationer

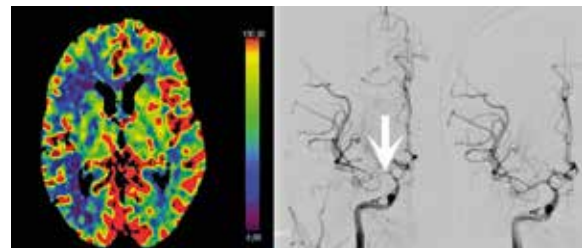
Patienter med aneurysmblödning observeras initialt på en neurokirurgisk intensivvårdsavdelning då svåra komplikationer kan uppstå trots adekvat behandling av aneurysmet.

Sena ischemiska skador uppträder hos cirka 30 procent av patienterna efter en aneurysmblödning. Patogenesen antas vara kopplad till såväl vaskulära som neurala förändringar orsakade av blödningen. Den mest studerade orsaken är vasospasm med konstriktion av hjärnans artärer och sekundär ischemi som följd. Vasospasm är ovanligt de 3 första dagarna efter blödningen, men risken ökar sedan och kulminerar mellan dag 7 och 10 [17]. Den viktigaste riskfaktorn för spasmutveckling är blödningens storlek och utbredning [16]. Spasm uppstår vanligast efter spontan subaraknoidalblödning men kan även ses vid traumatisk subaraknoidalblödning med blod i närheten av circulus Willisii och fissura Sylvii [38]. Vasospasm bör misstänkas vid sjunkande medvetandegrad eller nytillkomna fokalneurologiska bortfallssymtom. Vakna patienter följs därför noggrant med kontroller av vakenhetsgrad och neurologiskt status. Medvetandesänkta patienter kan monitoreras avseende sena ischemiska skador med exempelvis elektroencefalografi (EEG) som kan påvisa kortikal hypoperfusion, nära infraröd spektroskopi som mäter lokal syresättning, eller med mikrodialyskatetrar i hjärnan för biokemisk analys av

Kateterburen angiografi via höger a carotis interna före och efter endovaskulär behandling. Den vita pilen visar ett främre kommunikantaneurysm. I den högra bilden har aneurysmet behandlats och exkluderats från den cerebrala cirkulationen.

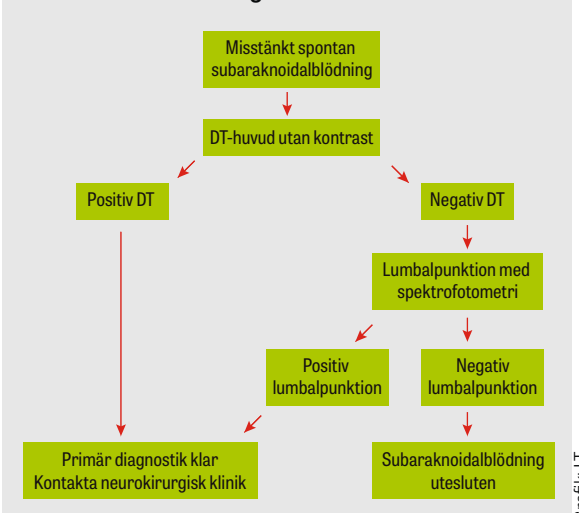


Till vänster: öppen operation med clipsligatur av ett aneurysm. Till höger: bild på coilmaterial.



Till vänster: DT-perfusion som visar nedsatt cerebralt blodflöde i höger storhjärnskemisfär. Till höger: kateterburen angiografi med spasm i höger a cerebri media (pil) före och efter behandling med intraarteriellt nimodipin. Med tillstånd av dr Zoltan Szatmary.

FLÖDESCHEMA. Primär utredning vid misstänkt subaraknoidalblödning



cerebral ischemi och cellsönderfall. Ett indirekt mått på vasospasm är ökad blodflödes hastighet i de intracerebrala kärlen. Monitorering med transkranieell doppler av a cerebri media utförs därför dagligen på samtliga patienter, och vid ökade flödes hastigheter kan DT-perfusion eller xenon-DT (endast intuberade patienter) användas för att påvisa områden med nedsatt perfusion. Vasospasm kan bekräftas radiologiskt med DT-angiografi av huvud eller kateterburen angiografi [39, 40]. Som spasmprofylax eftersträvas euvoemi, normala elektrolyter, adekvat syresättning och ett normalt cerebralt perfusionstryck [41]. Kalciumantagonisten nimodipin ges profylaktiskt under 3 veckor till alla patienter med aneurysmal subaraknoidalblödning och är den enda farmakologiska behandlingen som visats minska risken för neurologiska sekvele [42, 43]. Symtomatisk vasospasm behandlas med inotropa läkemedel för att inducera hypertension och förbättra blodflödet i ischemiska områden eller endovaskulärt med antingen mekanisk ballongdilatation av spasmande kärl eller intraarteriell administrering av vasodilaterande läkemedel [40]. Mätning av intrakraniellt tryck med ventrikeldrän eller parenkymtryckmätare kan, utöver att detektera patologiskt höga tryck, användas för att optimera hjärnans blodtillförsel enligt sambandet: cerebralt perfusionstryck = medelartärtryck - intrakraniellt tryck [44].

Hydrocefalus är en annan vanlig komplikation vid subaraknoidalblödning som kan vara övergående, men drygt 17 procent av alla patienter utvecklar ett permanent shuntberoende [45]. DT-huvud bör utföras frikosigt vid klinisk försämring för att utesluta posthemorragisk hydrocefalus. Andra möjliga komplikationer är kramper, infektioner, tromboembolism, elektrolytrubbningar och neuroendokrina störningar [8, 46].

Prognos

Cirka 30 procent av alla patienter som överlever en aneurysmalblödning utvecklar måttliga till svåra handikapp, och många drabbas av mer subtila förändringar som personlighetsförändring, nedstämdhet och kognitiva störningar. Långtidsuppföljning har visat att cirka hälften av alla överlevande patienter gått ned i arbetstid efter blödningen och att endast en fjärdedel upplever ett fullt subjektivt tillfrisknande. Samtliga patienter bör därför tidigt remitteras för rehabiliteringsmedicinsk bedömning [47, 48].

Uppföljning

Aneurysm som inte är helt exkluderade från den cerebrala cirkulationen riskerar att reblöda. Det saknas konsensus för hur och när åtgärdade aneurysm ska följas upp. En vanlig rutin är dock att endovaskulärt behandlade aneurysm följs upp med magnetisk resonansangiografi eller kateterburen angiografi efter 3-6 månader [49]. Aneurysm som behandlats med stjälkligatur bör vid misstanke om suboptimal clipsplacering genomgå kateterburen angiografi och vid behov förnyad behandling [50]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Jan Hillman och Per Karlsson, båda Linköping, har läst manuskriptet och gett värdefulla synpunkter.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FEME*

»Cirka 30 procent av alla patienter som överlever en aneurysmalblödning utvecklar måttliga till svåra handikapp ...«

KONSENSUS

De flesta är ense om att

- subaraknoidalblödning från ett intrakraniellt aneurysm är ett livshotande tillstånd med hög mortalitet
- åskknallshuvudvärk ska betraktas som aneurysmal subaraknoidalblödning tills motsatsen bevisats
- brustna aneurysm bör åtgärdas snabbt för att undvika en livshotande reblödning
- nimodipin minskar risken för neurologiska sekvele efter aneurysmalblödning.

Åsikterna går isär vad gäller

- lumbalpunktionens roll i den primära utredningen
- optimal blodtrycksnivå för att förebygga reblödning
- användande av tranexamsyra som reblödningsprofylax.

REFERENSER

- Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):635-42.
- Abraham MK, Chang WW. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(4):901-16.
- Nassiri F, Badhiwala JH, Witiw CD, et al. The clinical significance of isolated traumatic subarachnoid hemorrhage in mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(4):725-31.
- de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1365-72.
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017;389(10069):655-66.
- Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *J Neurosurg.* 2010;112(6):1240-53.
- Steiner T, Juvola S, Unterberg A, et al; European Stroke. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112.
- Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711-37.
- Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2006;355(9):928-39.
- van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;369(9558):306-18.
- Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int.* 2017;8:11.
- Garg R, Bar B. Systemic complications following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(1):7.
- Beck J, Raabe A, Szelenyi A, et al. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37(11):2733-7.
- Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):621-31.
- Tokuda Y, Inagawa T, Katoh Y, et al. Intracerebral hematoma in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol.* 1995;43(3):272-7.
- Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. *Neurosurgery.* 2006;59(1):21-7.
- Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2017;377(3):257-66.
- Nagy K, Skagervik I, Tuman H, et al. Cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and experience from a Swedish study. What method is preferable when diagnosing a subarachnoid hemorrhage? *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(11):2073-86.
- Internetmedicin; Svensson M, Andersson T. Subaraknoidalblödning. 25 nov 2015 [citerat 27 mar 2018]. <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1354>
- Perry JJ, Spacek A, Forbes M, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med.* 2008;51(6):707-13.
- Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(3):750-5.
- Blok KM, Rinkel GJ, Majoie CB, et al. CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals. *Neurology.* 2015;84(19):1927-32.
- Norrving B, Wester P, Stibrant Sunnerhagen K, et al. Startk stöd för nya riktlinjer för diagnostik av subaraknoidalblödning. *Läkartidningen.* 2014;111:CUSZ.
- Kihlström L, Tisell M, Svendsdotter E. Skarp kritik mot nya riktlinjer för diagnostisering av subaraknoidalblödning. *Läkartidningen.* 2014;111:CUMC.
- Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg.* 2013;79(2):307-12.
- Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97(4):771-8.
- Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD001245.
- D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27(3):222-40.
- Bakker NA, Groen RJ, Fournani M, et al. Repeat digital subtraction angiography after a negative baseline assessment in nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage: a pooled data meta-analysis. *J Neurosurg.* 2014;120(1):99-103.
- Heit JJ, Pastena GT, Nogueira RG, et al. Cerebral angiography for evaluation of patients with CT angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: an 11-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(2):297-304.
- de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery.* 2002;50(2):336-40.
- Winn HR, Richardson AE, Jane JA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. the incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol.* 1977;1(4):358-70.
- Liu A, Huang J. Treatment of intracranial aneurysms: clipping versus coiling. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(9):628.
- Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, et al; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9342):1267-74.
- van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003085.
- Li H, Pan R, Wang H, et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013;44(1):29-37.
- Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015;385(9969):691-7.
- Al-Mufti F, Amuluru K, Changa A, et al. Traumatic brain injury and intracranial hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2017;43(5):E14.
- Bouzat P, Payen JF, Crippa IA, et al. noninvasive vascular methods for detection of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(3):260-7.
- Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2016;20(1):277.
- Ettminan N, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Handb Clin Neurol.* 2017;140:195-228.
- Velat GJ, Kimball MM, Mocco JD, et al. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature. *World Neurosurg.* 2011;76(5):446-54.
- Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD000277.
- Long B, Koyfman A, Runyon MS, et al. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4):803-24.
- Tso MK, Ibrahim GM, Macdonald RL. Predictors of shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2016;86:226-32.
- Brown RJ, Epling BP, Staff I, et al. Polyuria and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol.* 2015;15:201.
- Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1997;28(3):660-4.
- Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, et al. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery.* 2007;60(1):91-8.
- Soize S, Gawlitza M, Raoult H, et al. Imaging follow-up of intracranial aneurysms treated by endovascular means: why, when, and how? *Stroke.* 2016;47(5):1407-12.
- Burkhardt JK, Chua MHJ, Weiss M, et al. Risk of aneurysm residual regrowth, recurrence, and de novo aneurysm formation after microsurgical clip occlusion based on follow-up with catheter angiography. *World Neurosurg.* 2017;106:74-84.