

Hemorragia Subaracnoidea Espontánea:

Diagnóstico y Tratamiento

*Remberto Burgos de la Espriella**

*Roberto Carlos Diaz Orduz***

RESUMEN

Dentro del capítulo de Enfermedades Cerebrovasculares, la hemorragia sub-aracnoidea ocupa el 5% todos los eventos de disfunción neurológica cuya manifestación inicial se caracteriza por cuadro clínico de inicio súbito.

Su mortalidad inicial alcanza el 40% y la morbilidad al final el primer mes del ictus se aproxima al 40% de los pacientes que sobreviven la crisis inicial.

Para modificar el impacto que la enfermedad produce, debemos reconocer sus manifestaciones clínicas, precisar nuestro diagnóstico y utilizar las estrategias terapéuticas reconocidas en forma oportuna para evitar complicaciones como el re-sangrado y adelantarnos a la isquemia cerebral que produce el vasoespasmo.

Palabras Claves.

Hemorragia sub-aracnoidea, aneurisma cerebral, resangrado, vasoespasmo

ABSTRACT

Among all the cerebrovascular diseases the subarachnoid hemorrhage is the 5 percent of cases of all the ictus which the initial clinical manifestation is the sudden neurological deficit.

The initial mortality is close to 40 percent and the first month morbidity after the bleeding of the survival patients is 40 percent.

In order to improve the course and the prognosis of this disease we must know the natural history and the clinical presentation .The early diagnosis and the use of the correct therapeutics options to avoid the rebleeding and reduce the incidence of the ischemic stroke from vasospasm are the key points of the treatment.

1. GENERALIDADES

La aracnoides es una membrana delgada de tejido conectivo fibroso ubicada por debajo de la duramadre y en íntima relación con la pía, el espacio subaracnoideo aloja el lcr y permite un volumen total de 150 ml.

La hemorragia subaracnoidea espontánea (hsa) se define como la salida de sangre al espacio subaracnoideo, sin relación con trauma craneoencefálico. Cuando esta salida que se presenta en forma súbita supera los 100 ml, los mecanismos compensatorios de presión-volumen no alcanzan a superar estos bruscos cambios de presión y es la razón por la cual la lesión que produce la hemorragia en el espacio subaracnoideo es habitualmente fatal.

Se calcula que la incidencia es 10.5 por 100.000 personas/año; en EE.UU. se presentan 28.000 casos de hsa secundario a la ruptura de aneurisma intracraneano y es esta la causa más recuente del sangrado subaracnoideo (60-70%).

Hay un porcentaje importante de pacientes en los cuales no se detecta la causa del sangrado (10%-15%); las otras causas de hsa son las malformaciones arterio-venosas, las vasculitis y las disecciones de arterias cerebrales.

Se calcula que la hsa es el 10% de los eventos cerebrovasculares, alta incidencia de presentación entre los 55-60 años y predilección más en mujeres que en hombres (2:1).

Descripciones bíblicas de hsa están registradas por "la cefalea súbita, diferente e inconsciencia", sin embargo, el avance en el diagnóstico etiológico se inicia desde 1933 cuando Egas Moniz demostró un aneurisma cerebral mediante el estudio angiográfico.

En 1933 Dott realiza la primera cirugía de aneurisma cerebral, "envuelve" la lesión con músculo pero es Dandy en 1937 quien describe un paciente con compromiso del III par y coloca el primer gancho separando el aneurisma de la arteria carótida respetando así la circulación distal (principio quirúrgico básico).

Pioneros como Yasargil en Zúrich y Drake en London-Canadá describen las técnicas de microcirugía vascular y la confiable ruta aracnoidea que en su conjunto permiten el desarrollo de la neurocirugía vascular.

El impacto social y las consecuencias de la hsa son muy altas; se estima que el 20% de los pacientes fallece inmediatamente a la ruptura del aneurisma, otro 10% fallece durante la primera semana, y un 30% adicional fallece entre la segunda y la cuarta semanas.

Al final del primer mes del sangrado la morbi-mortalidad supera el 60% y de los pacientes que sobreviven solo el 50% puede volver al trabajo original. Los otros enfermos tienen importantes secuelas neurológicas que no les permite desempeñarse con autonomía e independencia.

Podemos clasificar los aneurismas en:

Saculares

Micóticos infecciosos: representan el 5% de las lesiones, el mayor factor de riesgo es la endocarditis bacteriana; se ubican en la porción distal de los vasos cerebrales.

Fusiformes o arterioscleróticos; usualmente en el territorio basilar, más manifestaciones isquémicas por compresión que lesiones hemorrágicas.

Existen teorías múltiples sobre el origen de los aneurismas cerebrales saculares, lo más aceptado es la combinación de la hipótesis congénita (debilidad en la túnica media) y la teoría adquirida (se forman en la bifurcación de las arterias, y allí la fuerza del flujo arterial va debilitando la pared del vaso).

Los aneurismas cerebrales son múltiples (20%) se asocian con algunas otras anomalías como malformación a-v y existe una fuerte historia familiar (coartación de aorta, riñones poliquisticos, enfermedad de colágeno tipo III, neurofibromatosis I y síndrome de Marfan).

Hay factores de riesgo asociados a la ruptura de los aneurismas; los principales son el consumo de alcohol (más de 40 gramos), el cigarrillo (riesgo de ruptura aumentado 10 veces en las pacientes fumadoras, relacionado con la disminución de alfa 1-antitripsina), la hipertensión arterial, el embarazo y el parto, los anticonceptivos orales, y las sustancias tóxicas como la cocaína (presentación del sangrado en segunda y tercera décadas de la vida).

2. CUADRO CLÍNICO

De las enfermedades cerebro-vasculares, la hemorragia subaracnoidea es la causa más común de muerte súbita y usualmente los pacientes fallecen antes de llegar al hospital (hipertensión intracraneana súbita, hemorragia intraventricular, edema pulmonar).

De fácil reconocimiento es el cuadro clínico; una cefalea súbita, intensa que el paciente describe "como la más fuerte toda la vida", relacionado con el ejercicio o maniobras de valsalva (esfuerzo, coito, pujo, baño con agua fría), se acompaña de vómito y pérdida del conocimiento. En el examen físico los clásicos signos meníngeos con alteración en estado de conciencia.

A veces, durante el examen podemos ubicar signos focalizadores que nos indican dónde esta la lesión responsable del sangrado (III par: comunicante posterior; paresia faciobraquial: cerebral media, paraparesia: comunicante anterior). La presión arterial está elevada y la bradicardia expresa la hipertensión endocraneana.

Cuando se interroga a estos pacientes se encuentra en un porcentaje que oscila entre 15 y 39% un dolor de cabeza no muy fuerte, "distinto", asociado con esfuerzo y que no se acompaña de fotofobia o meningismo. Es la clásica *cefalea centinela* y cuya clave diagnóstica no está en la intensidad del dolor sino en lo diferente de sus características (especialmente en pacientes jóvenes con antecedentes de migrañas). Se debe a un pequeño sangrado subaracnoideo que incluso puede transcurrir sin mayor impacto clínico.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Clínico

Cuando el paciente ingresa al servicio es importante clasificar su estado clínico y existen varias escalas disponibles que nos permiten conocer su condición neurológica y definir la conducta posterior.

Recomendamos la clasificación de Hunt y Hess que aparece en la *tabla 1*.

TABLA 1

Hemorragia sub-aracnoidea

Escala de Hunt & Hess

Grado I: Cefalea; signos meníngeos leves

Grado II: Cefalea, claros signos meníngeos. Puede haber un déficit neurológico leve.

Grado III: Cefalea, signos meníngeos, déficit neurológico y puede haber compromiso leve del nivel de alertamiento, y/o del contenido de la conciencia.

Grado IV: Cefalea, signos meníngeos, déficit neurológico, somnolencia o estupor.

Grado V: Compromiso severo del nivel de alertamiento, coma, respuesta patológica a los estímulos (rigidez de descerebración). Moribundo.

Hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, diabetes Mellitus, etc., empeoran en un punto el grado clínico del paciente según la escala de Hunt & Hess.

3.2. Imágenes diagnósticas

3.2.1. Escanografía de cráneo simple

Es el examen de elección cuando se sospecha que el paciente en Urgencias tiene una hemorragia subaracnoidea; su sensibilidad diagnóstica es superior al 95% dentro de las primeras 24 horas.

Confirma el diagnóstico, muchas veces insinúa o localiza el sitio del sangrado, demuestra si existe otra complicación asociada (hematoma-hidrocefalia) y se convierte en un factor predictivo de vasoespasma cerebral.

Al detallar la escanografía utilizamos la clasificación descrita por Fisher y según la escala sabemos qué paciente es el de mayor riesgo de espasmo vascular cerebral (Fisher III el de mayor riesgo, *tabla 2*)

TABLA 2

Hemorragia subaracnoidea-riesgo de vasoespasmio

Escala de Fischer

- I* *No evidencia de sangre*
- II* *Columna vertical de sangre menor de 1 mm*
- III* *Columna vertical de sangre mayor de 1 mm o sangre policisternal*
- IV* *Hemorragia intraparenquimatosa o intraventricular*

3.2.2. *Punción lumbar*

Cerca del 10% de los pacientes con hsa tienen escanografía normal; cuando ocurre esta situación y necesitamos definir si existe sangrado, el examen de elección es la punción lumbar.

Un lcr sanguinolento es absolutamente diagnóstico de sangre en el espacio subaracnoideo. La xantocromia del lcr que encontramos al estudiar el sobrenadante es confirmatoria, alta sensibilidad durante los primeros 10 días del sangrado.

3.2.3. *Panangiografía cerebral*

Es el patrón de oro diagnóstico; nos localiza el aneurisma y nos permite identificar su arquitectura, tamaño y la asociación con otros aneurismas o lesiones vasculares.

Debe ser realizada por un grupo de expertos y su morbilidad no debe ser superior al 1%. Entre 10 y 20% de los pacientes la angiografía inicial es negativa, por esta razón, se debe repetir el examen a las cuatro semanas del sangrado (figura 1 (A-E)).

3.2.4. Angioescanografía, angiorresonancia

En nuestro medio son exámenes excepcionales para estudiar la hemorragia subaracnoidea. Los utilizamos cuando deseamos precisar algunas características en ciertos aneurismas (gigantes, relación con perforantes). Útiles en la exploración de grupo de riesgo de tener aneurismas cerebrales (angiorresonancia).

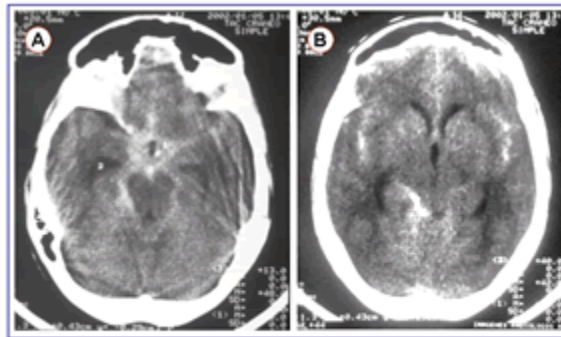


FIGURA 1: MV: 40 años, A y B Escanografía con HSA Est. II Fisher III 4 horas post sangrado

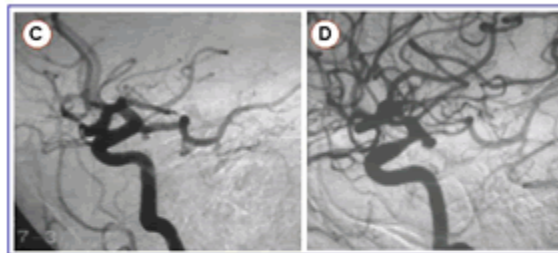


FIGURA 1: C- Angiografía primer día post sangrado aneurisma no conclusiva. D- Aneurisma comunicante posterior, 15 días post sangrado, vasoespaso proximal

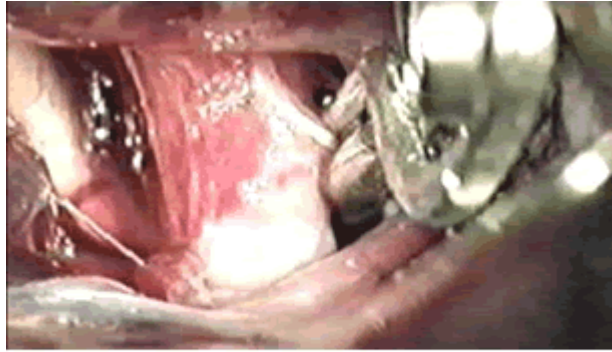


FIGURA 1E MW: Foto quirúrgica, gancho que aísla aneurisma de la arteria carótida derecha.

4. TRATAMIENTO

4.1 Medidas generales

Los pacientes deben ser hospitalizados en uci o Unidad de Cuidados intermedios.

Recomendaciones:

a) Vía aérea-respiración-circulación

Intubación si Hunt & Hess mayor de 3

Solución salina 120 cc-hora

b) Reposo absoluto-penumbra-aislamiento

c) Sedación

Diazepam 10 mgrs-vía oral- cada 6 horas

Fenobarbital 100 mgrs-cada 12 horas

d) Dolor

Morfina: 10 mgrs en 250 cc de dad (combina analgesia y sedación)

Pasar a 40 microgotas-primera hora-disminuir a 10 microgotas y ajustar dosis según escala de dolor.

Debe administrarse con antiemético y precaución con retención urinaria

Monitoreo respiratorio continuo

e) Laxantes

f) Anticonvulsivantes solo si presenta convulsión

Epamín es la droga de elección.

4.2 Cirugía precoz o cirugía tardía:

Si el paciente se encuentra en Grado I-III pensamos que es un candidato para cirugía precoz (aquella que se realiza dentro de las primeras 72 horas). La hemos definido como una "urgencia electiva" (hacerla con todas las condiciones que garanticen el éxito de un procedimiento tan complejo: equipo humano descansado, anestesiólogo con entrenamiento en este tipo de procedimientos, disponibilidad y variedad de ganchos para aislar el aneurisma).

Después de las 72 horas, aunque el paciente esté en Grado I-III, preferimos no operar pues la cirugía con vasoespasma aumenta el riesgo de isquemia cerebral.

Solo operamos Grado IV o Grado V después de las dos semanas de sangrado y solo si el estado neurológico del paciente nos demuestra mejoría (figura 2 (A.E.))

4.3 Tratamiento endovascular

Es una opción terapéutica y la recomendamos en algunos pacientes con aneurismas de la bifurcación de la basilar, donde los resultados endovasculares son satisfactorios.

Algunos pacientes con condiciones sistémicas críticas, difíciles y en estado IV pueden beneficiarse con esta modalidad. Se debe ser cauteloso en la selección y un inconveniente es el costo del procedimiento (figura 3 (A-E). *Figura 3 (A-E)*

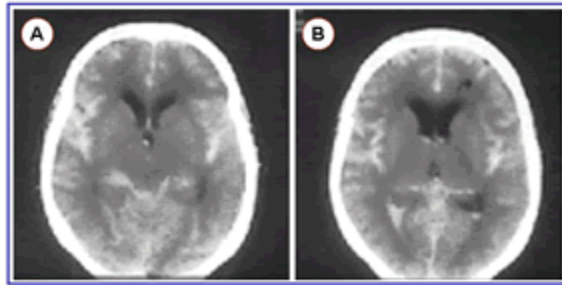


FIGURA 2: YB: 52 años. HSA Est. IV Fisher III, primer día post sangrado.

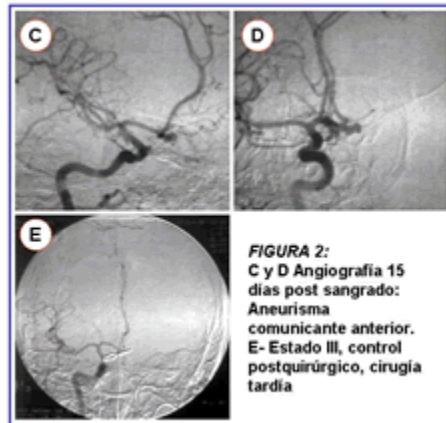
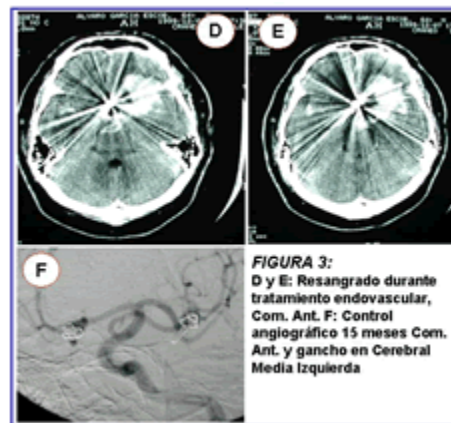
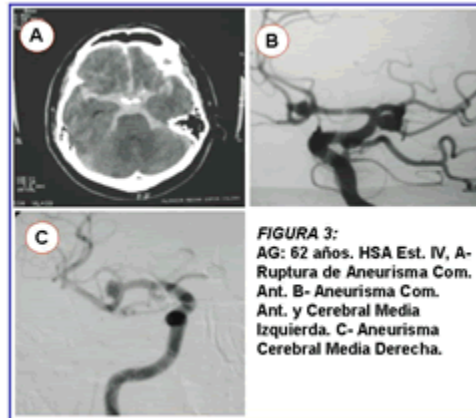


FIGURA 2:
C y D Angiografía 15 días post sangrado: Aneurisma comunicante anterior.
E- Estado III, control postquirúrgico, cirugía tardía



4.4. Medidas Específicas.

A. Resangrado

Puede ocurrir un nuevo episodio de sangrado por el aneurisma roto y entre más alto sea el Grado de Hunt y Hess mayor posibilidad de resangrado tiene el paciente. Tiene una incidencia máxima en las primeras 24 horas, siendo de un 4%, y de 1,5% por día durante las primeras dos semanas.

La forma de evitarlo es con la cirugía precoz la cual aísla el aneurisma de la circulación cerebral. Cuando por estado del paciente no es posible realizar cirugía, existe un tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo de resangrado: los antifibrinolíticos (ácido epsilo-aminocaprónico, cicklocapron) los cuales impiden la lisis del coágulo que protege el fondo del saco aneurismático. Sin embargo, se describe déficit isquémico y

aumento en la incidencia de hidrocefalia con su utilización (se debe evaluar costo-beneficio para su uso).

El 50% de los pacientes que no han sido operados resangran en los primeros seis meses, y luego de este tiempo la incidencia de resangrado es de 3% por año. La mortalidad del resangrado es del 60%.

B. Vasoespasmo

Vasoespasmo cerebral se define como el estrechamiento segmentario o difuso de los vasos de capacitancia arterial que se asocia a sangrado en el espacio subaracnoideo.

Generalmente relacionado con hemorragia subaracnoidea aunque en ocasiones se puede observar en otras patologías neurológicas como trauma craneoencefálico, tumores o malformaciones arteriovenosas.

Se considera al vasoespasmo y la isquemia cerebral que produce como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de la HSA; en la mayoría de las series estudiadas los déficit asociados al vasoespasmo oscilan entre un 15 a 20%.

Se presume que el mecanismo de deterioro neurológico asociado al vasoespasmo cerebral es la disminución regional o global del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia directa de productos de degradación hemáticos como la oxihemoglobina; estos, actúan de manera directa sobre el endotelio y otros mecanismos encargados del control del tono vascular, no solo de la circulación a nivel del polígono de Willis, sino también al nivel de la microcirculación que en el caso de ser permanentes producirán áreas de infarto.

La presentación clínica del vasoespasmo es impredecible y depende de un sin número de variables, incluyendo la severidad y localización del estrechamiento, la edad y las condiciones clínicas del paciente. De hecho más de la mitad de los pacientes con hemorragia subaracnoidea evidencian en un estudio de angiografía cerebral vasoespasmo, pero solo un 30% lo manifiesta clínicamente, el cuadro en ocasiones es precedido de fiebre y aparece como un déficit neurológico nuevo el cual es fluctuante y en el caso de no ser tratado puede progresar en más de un 50% de los casos a infarto cerebral.

Múltiples condiciones son asociadas a vasoespasmo, Takemae reportó inicialmente la relación que existía entre la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo observado en escanografía y vasoespasmo; posteriormente Fisher diseñó una escala, utilizando la misma variable determinó el riesgo de desarrollar vasoespasmo.

Teniendo en cuenta la multifactoriedad etiológica del vasoespasmo son muchas las posibilidades terapéuticas que existen para el tratamiento del vasoespasmo; las más importantes tienen en cuenta la fisiología del flujo a través de la vasculatura, utilizando la ley de Poiseuille modifican cada una de las variables para optimizar la perfusión cerebral, esta terapia es conocida tradicionalmente como "terapia triple H" (hipertensión, hipervolemia y hemodilución), nuevas investigaciones han agregado a estas una cuarta H conocida como hiperdinamia; para monitorizar este tratamiento se recomienda la utilización del catéter de Swan-Ganz con el objetivo de determinar con la mayor objetividad la función

cardiaca y los volúmenes intravasculares, dicha monitoria se realiza en la unidad de cuidado intensivo; en el caso de no utilizarlo se debe contar al menos con un catéter venoso central para la medición aproximada de la volemia.

Existen otros tipos de terapias actualmente encaminadas a intervenir en los demás factores involucrados en la génesis del vasoespasmo; agentes antioxidantes y anti-inflamatorios como el Tirilazad Mesilato y el 21 Aminoesteroide han sido probados sin mayor éxito; Urokinasa y tpa, agentes fibrinolíticos a nivel subaracnoideo no han conseguido su objetivo, la angioplastía transluminal ha mostrado algunos progresos y los agentes anticálcicos como la nimodipina son recomendados en la mayoría de los protocolos.

El tratamiento del vasoespasmo debe iniciarse de manera temprana, idealmente en las primeras 4 horas para mejores resultados y extenderse al menos hasta el día 14 aproximadamente, fecha en la que el vasoespasmo disminuye su incidencia.

C. *Hemorragia intracerebral:*

El 20% de los casos de hemorragia intracerebral se debe a la ruptura de aneurisma cerebral; aquellos hematomas intracerebrales temporales con hemorragia en el valle silviano sugieren la presencia de aneurisma de cerebral media.

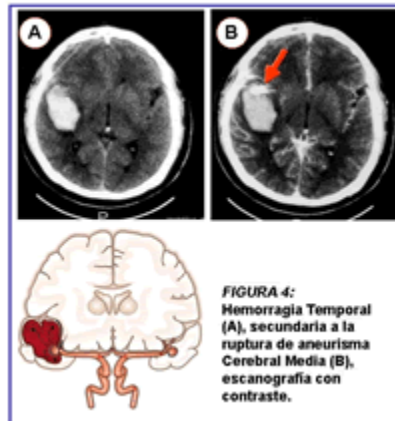
Cuando el aneurisma que se rompe esta localizado en la arteria comunicante anterior, encontramos sangre en la cisura interhemisférica y base de los lóbulos frontales.

Si el tamaño del coágulo es grande (mayor de 4 cc) y es el responsable del efecto de masa (síndrome de hipertensión endocraneana aguda) se debe realizar angiografía urgente .Si es posible se drena el hematoma y se liga el aneurisma; si las condiciones neurológicas del enfermo no lo permiten, una craneotomía amplia y drenaje parcial del hematoma alivian el síndrome hipertensivo. En un segundo tiempo se liga el aneurisma, *Figura (4)*

D. *Hemorragia intraventricular*

Se presenta en el 20% de los casos de hsa, más frecuente en los casos de aneurisma de comunicante anterior.

Se produce hidrocefalia obstructiva y empeora el pronóstico de los pacientes. Hay una mortalidad superior al 65%. Es necesario realizar ventriculostomía lo cual permite drenar lcr y facilita el seguimiento de la pic mediante el catéter ventricular. Recomendamos sistema cerrado y estéril con rigurosas medidas para evitar la infección.



E. Hidrocefalia

La hidrocefalia comunicante, complicación tardía de la hsa, se produce por la lesión de las vellosidades aracnoideas. Aparece en el 10% de los pacientes y esta fuertemente relacionadas con la cantidad del sangrado y el estado clínico de ingreso. El diagnóstico se establece por las alteraciones en funciones cognitivas, cambios en la marcha y dificultades para el control de esfínteres.

Una escanografía demuestra la dilatación ventricular y se aconseja punciones lumbares (habitualmente 3) para evaluar con la clínica y neuropsicología los resultados de estas punciones. Así definimos si el paciente requiere o no, derivación ventrículo-peritoneal (figura 4 (A-D)).

F. Otras complicaciones

a) Cardiovasculares:

Hipertensión arterial como mecanismo compensatorio para mantener una adecuada presión de perfusión cerebral.

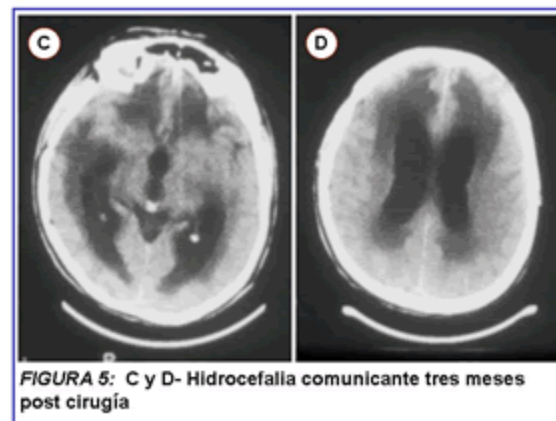
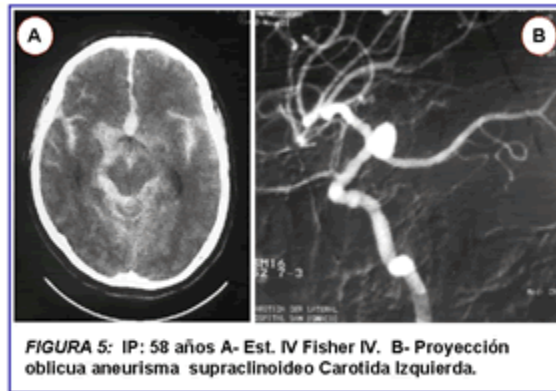
Alteraciones cardiacas (arritmias, isquemias, subendocardicas) y electrocardiográficas (depresión de T, inversión ST) Muerte súbita de origen cardiaco.

b) Pulmonares:

Edema pulmonar de origen neurogénico.

c) *Líquidos y electrolitos:*

El "cerebro perdedor de sal" con hiponatremia (depleción del volumen intravascular) aparece en HSA; además secreción inadecuada de hormona antidiurética. Solución salina isotónica es el tratamiento para mantener el paciente normovolémico.



REFERENCIAS

1. Adams H.P. Jr., Nibbellink D.W., Torner J.C., Sahs A.L. *Antifibrinolytic therapy in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage: a report of the cooperative aneurysm study*. Arch Neurol. 1981. 38:25-29.

2. Awad I.A., Carter L.P., Spetzler R.F., Medina M, Williams F.C. Jr., *Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypertension*. Stroke 1987; 18:365-372.

Baker II FG, Ogily CS. *Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis*. J. Neurosurgery 1996. 84:405-414.

3. Berbeo M., Alvernia J. y col. *Protocolo para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea espontánea*. Universitas Médicas. Edición Especial, vol. 41 Número 120, 34-38.

4. Fisher C.M., Kistler J.P., y cols. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computed tomography. Neurosurg 6: 1-9, 1980.

5. Forget T.R. Jr., Benítez P., Sharan A. *A review of size and location of I ruptured intracranial aneurysms*. J. Neurosurg 94: 175A-176A, 2001

6. Foster D.M, Steiner L, Hakanson S., Bergvall U. *The value of repeat pan-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage*. J. Neurosurg. 1978. 48: 712-716.

7. "Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage" was approved by the Science Advisory Committee of the American Heart Association on June 16,1994.

8. Adams H.P. Jr., Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C. Jr. *Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition*. CT results, and antifibrinolytic therapy: a report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurology. 1987. 37: 1.586-1.591.

9. Gilsbach J.M., Harders A.G. *Morbidity and mortality after early aneurysm surgery: a prospective study with nimodipine prevention*. Acta Neurochir (Wien) 1989. 96:1-7.

10. Heros R.C., Zervas N.T., Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. Ann Neurol. 1983. 14: 599-608.

11. Inci S., Spetzler R.F. *Intracranial aneurysms and arterial hipertensión: a review and hipótesis*. Surg Neurol. 2000. 53: 530-542.

12. Inci S., Spetzler R.F. *Intracranial aneurysms and arterial hipertensión: a review and hipotesis*. Surg Neurol. 2000. 53: 530-542.

13. Ingall T.J., Wiebers D.O. *Natural history of subarachnoid hemorrhage*. In: Whisnant J.P., (Ed.). Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann Ltda; 1993.

14. Jenkins A., Hadley D.M., Teasdale G.M., Condon B., Masperson P., Patterson J. *Magnetic resonance*. Neurosurg. 1988. 68:731-736.

15. Kassell N.F., Helm G., Simmons N., Phillips C.D., Cail W.S. *Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine*. J. Neurosurg. 1992. 77:848-852.
16. Kassell N.F., Torner J.C. *Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study*. Neurosurgery. 1983;13: 479-481.
17. Kodama N., Sasaki T. y cols: *Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*.
18. Lennihan L., Mayer S.A., Fink M.E., Beckford A., Palik M.C. *Effect of the hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial*. 2000. Stroke 31: 383-391.
19. Linn F.H., Rinkel G.J., Algra A. *Headache characteristics in subarachnoid hemorrhage and benign thunderclap headache*. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998. 65: 791-793.
20. Longstreth W.T. Jr, Nelson L.M., Koepsell T.D., van Belle G. *Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage*. Stroke. 1992. 23: 1242-1249.
21. Mayberg M.R.. *Warning leaks and subarachnoid hemorrhage*. West J Med. 1990. 153: 549-550.
22. Newell D.W., Eskridge J.M., Mayberg M.R., Grady M.S., Winn H.R. *Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg. 1989. 71(pt 1): 654-660.
23. Ogawa T., Inugami A., Shimosegawa E., Fujita H., Ito H., Toyoshima H., Sugawara S., Kanno I., Okudera T., Uemura K., Yasui N. *Subarachnoid hemorrhage: evaluation with MR imaging*. Radiology. 1993. 186: 345-351.
24. Ojemann R.G. *Management of the ruptured intracranial aneurysm*. N. Engl J. Med. 1981. 304: 725-726. Editorial.
25. Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., et al. *Effect of after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial*. Br. Med J. 1989. 298: 636-642.
26. Pinna G., Passquelin A., Vivenza C., Da Pian R. *Rebleeding, ischaemia and hydrocephalus following anti-fibrinolytic treatment for ruptured cerebral aneurysms: a retrospective clinical study*. Acta Neurochir (Wien). 1988. 93:77-87.
27. Schievink W.I. *Genetics of intracranial aneurysms*. Neurosurgery. 1997. 40: 651-662.
28. Schievink WI: *Genetics of intracranial aneurysms*. Neurosurgery. 1997. 40: 651-662.

29. Van der Wee N., Rinkel G.J. *Detection of subarchnoid hemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan?* J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995. 58:357-359.
30. Van der Wee N., Rinkel G.J. *Detection of subarchnoid hemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan?* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995. 58:357-359.
31. Van Gijn J., Rinkel G.J.E. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management.* Brain 2001. 124, 249-278.
32. Van Gijn J., Rinkel G.J.E. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management.* Brain 2001. 124, 249-278
33. Wijdecks E.F., Hasan D., Lindsay K.W., Brouwers PJ., Hatfield R., Murria G.D., Van Gijn J., Vermuelen M. *Shortterm tranexamic acid treatment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke. 1989. 20: 1674-1679.