

Оглядова стаття = Review article = Обзорная статья

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.130573>

Судомні напади при нетравматичному субарахноїдальному крововиливі

Цьома Є.І.

Обласний клінічний центр
нейрохірургії та неврології,
Ужгород, Україна
Кафедра неврології, нейрохірургії
та психіатрії, Ужгородський
національний університет,
Ужгород, Україна

Надійшла до редакції 08.05.2018
Прийнята до публікації 18.05.2018

Адреса для листування:

Цьома Євгенія Іванівна, Обласний
клінічний центр нейрохірургії та
неврології, вул. Перемоги, 24,
Ужгород, Україна, 88018, e-mail:
eugenia.tsoma@gmail.com

Судомні – досить часте явище при субарахноїдальному крововиливі (САК) аневризматичного генезу. На їх частку припадає від 6 до 24% від усіх нетравматичних САК. Вони можуть бути “ранні” (в перші 2 тиж) або “пізні”, тобто переходити у симптоматичну епілепсію. Досить часто (13–24%) судомний напад може бути першим клінічним симптомом захворювання з/без “громоподібного” головного болю. Якщо вплив інших чинників (низькі значення за шкалами Hunt–Hess, WFNS, GCS в дебюті захворювання, наявність внутрішньомозкової гематоми, оклюзійної гідроцефалії, симптомного вазоспазму) асоціюється з несприятливим прогнозом при САК, то вплив судом, які виникли в дебюті САК, є найбільш дискусійним і найменш вивченим питанням. Відсутні чіткі рекомендації щодо призначення протисудомної терапії для первинної та вторинної профілактики, поліпшення прогнозу для пацієнта із САК і якості його життя. Наведено огляд даних літератури та досліджень, проведених останніми роками, для з’ясування значення судомного нападу в перебігу САК.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив; судомний напад; мішкоподібна аневризма; Glasgow Coma Scale (GCS); Hunt–Hess Scale; the World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS); Fisher Scale

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(2):12-7.

Seizure in nontraumatic subarachnoid hemorrhage

Eugenia I. Tsoma

Regional Clinical Center for
Neurosurgery and Neurology,
Uzhhorod, Ukraine
Department of Neurology,
Neurosurgery and Psychiatry,
Uzhgorod National University,
Uzhhorod, Ukraine

Received: 08 May 2018
Accepted: 18 May 2018

Address for correspondence:

Eugenia I. Tsoma, Regional Clinical
Center for Neurosurgery and
Neurology, Peremohy St., 24,
Uzhgorod, Ukraine, 88018, e-mail:
eugenia.tsoma@gmail.com

Seizures are quite common in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). The prevalence is from 6 to 24% in all non-traumatic subarachnoid hemorrhages. They can be early – develop within first two weeks, or late seizures, that can become symptomatic post-stroke epilepsy. Quite often (13–24%) seizure can be the first clinical symptom of SAH, concomitant or isolated from thunderclap headache. Other factors, such as low Hunt-Hess, WFNS, GCS in onset, intracerebral hematoma, obstructive hydrocephalus, symptomatic vasospasm are associated with worse prognosis. But the influence of seizure for patient’s outcome is open to debate and is the least studied issue. Accordingly to this, there are no clear recommendations or guidelines for anticonvulsive therapy for primary and secondary prevention and improvement of the prognosis for a patient with SAH. The aim of this article is to review the literature and research data of recent years in order to find out the place of seizures in subarachnoid hemorrhage.

Key words: subarachnoid hemorrhage; seizure; saccular aneurysm; Glasgow Coma Scale; Hunt-Hess Scale; the World Federation of Neurological Surgeons Scale; Fisher Scale

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(2):12-7.

Судорожные припадки при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии

Цьома Е.И.

Областной клинический центр
нейрохирургии и неврологии,
Ужгород, Украина
Кафедра неврологии,
нейрохирургии и психиатрии,
Ужгородский национальный
университет, Ужгород, Украина

Поступила в редакцию 08.05.2018
Принята к публикации 18.05.2018

Адрес для переписки:

Цьома Евгения Ивановна,
Областной клинический центр
нейрохирургии и неврологии, ул.
Победы, 24, Ужгород, Украина,
88018, e-mail: eugenia.tsoma@gmail.com

Судороги – довольно частое явление при субарахноидальном кровоизлиянии (САК) аневризматического генеза. На их долю приходится от 6 до 24% от всех нетравматических САК. Они могут быть “ранние” (в первые 2 нед) или “поздние”, то есть переходить в симптоматическую постинсультную эпилепсию. Довольно часто (13–24%) судорожный приступ может быть первым клиническим симптомом заболевания с/без “громоподобной” головной боли. Если влияние других факторов (низкие значения по шкалам Hunt–Hess, WFNS, GCS в дебюте заболевания, наличие внутримозговой гематомы, окклюзионной гидроцефалии, симптомного вазоспазма) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при САК, то влияние судорог, возникших в дебюте САК, является наиболее дискуссионным и наименее изученным вопросом. Отсутствуют четкие рекомендации относительно назначения противосудорожной терапии для первичной и вторичной профилактики, улучшения прогноза для

пациента с САК и качества его жизни. Приведен обзор данных литературы и исследований последних лет для выяснения значения судорожного припадков в течении САК.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние; судорожный приступ; мешковидная аневризма; Glasgow Coma Scale (GCS); Hunt-Hess Scale; the World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS); Fisher Scale

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(2):12-7.

Вступ

Субарахноїдальний крововилив (САК) – це пролив крові в субарахноїдальний простір (ділянку між арахноїдальною мембраною та м'якою оболонкою головного мозку), який найчастіше виникає спонтанно внаслідок розриву артеріальної аневризми та/або артеріовенозної мальформації або рідше має травматичний генез (**Рис. 1**).

Судоми є частим явищем при САК аневризматичного генезу. На їх частку припадає від 6 до 24% від усіх нетравматичних САК, частіше, при розриві аневризми середньої мозкової артерії. [1–3]. У 1–28% пацієнтів зі спонтанним САК виникають "ранні" судоми (протягом перших 2 тиж після дебюту захворювання), у 1–35% – "пізні" (пізніше ніж через 2 тиж), у 16,8% – "ультраранні" судоми (в перші 6–24 год) [2,4,5].

До можливих чинників, які зумовлюють таку варіабельність частоти виникнення судом, належать: різні популяції пацієнтів у дослідженнях, відмінності у медикаментозній профілактиці нападів, внутрішні локальних протоколах, особливостях проведення моніторингу ектроенцефалографії (ЕЕГ) та її шифруванні [6–8].

Імовірність виникнення симптоматичної епілепсії у віддалений період САК – через 1 рік та протягом наступних 5 років – становить 18 та 25% відповідно [1]. Дослідження International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) показало, що у 10,9% пацієнтів із САК розвинулася епілепсія протягом 9-річного періоду спостереження [9]. С. Adelöw та співавт. установили, що судоми при госпіталізації з приводу САК вини-

кають з високою частотою та достовірністю [10]. За даними інших авторів [11], пізні судоми виникли в 14% пацієнтів із САК у середньому через 8,3 міс після дебюту захворювання. Системний огляд 25 когортних досліджень із сумарною участю 7002 пацієнтів виявив, що поширеність ранніх судом у післяопераційний період становила 2.3%, а пізніх судом – 5.5% (середній період виникнення пізніх судом – 7.45 міс) [11,12].

Типи судомних нападів при субарахноїдальному крововиливі

При САК можуть виникати різні типи судомних нападів: у 57 % випадків – вторинно-генералізовані, у 16 % – парціальні, у 14 % – так звані відключення, або "blackout seizures", у 1.7 % – нічні, у 10.6 % – неклассифіковані типи (International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)) [9]. Сучасні методи дослідження, а саме, тривалий ЕЕГ-моніторинг, може виявити у таких пацієнтів субклінічні типи нападів. Із 108 пацієнтів, яким проводили ЕЕГ-моніторинг у відділеннях інтенсивної терапії, у 19% зафіксована епілептична активність (у 95% – "безсудомні" напади, а також, у 70% – "безсудомний епілептичний статус") [13–15]. Такі епілептичні напади слід розглядати як одну з причин низької оцінки за шкалами Hunt-Hess Scale, WFNS (the World Federation of Neurological Surgeons Scale), а також при коматозному стані, що не корелює з тяжкістю САК за шкалою Fisher, оскільки 8% пацієнтів із нез'ясованою комою при САК мали безсудомний епілептичний статус за даними ЕЕГ-моніторингу [16–20] (**Рис. 2**).

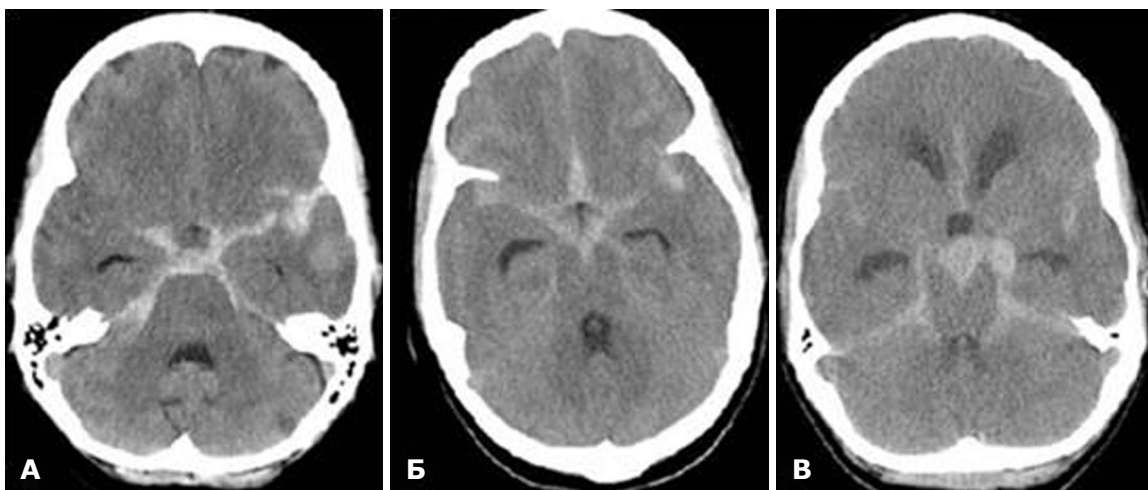


Рис. 1. Комп'ютерна томографія. Субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву лівої середньої мозкової артерії (А); передньої сполучної артерії (Б); основної артерії (В)

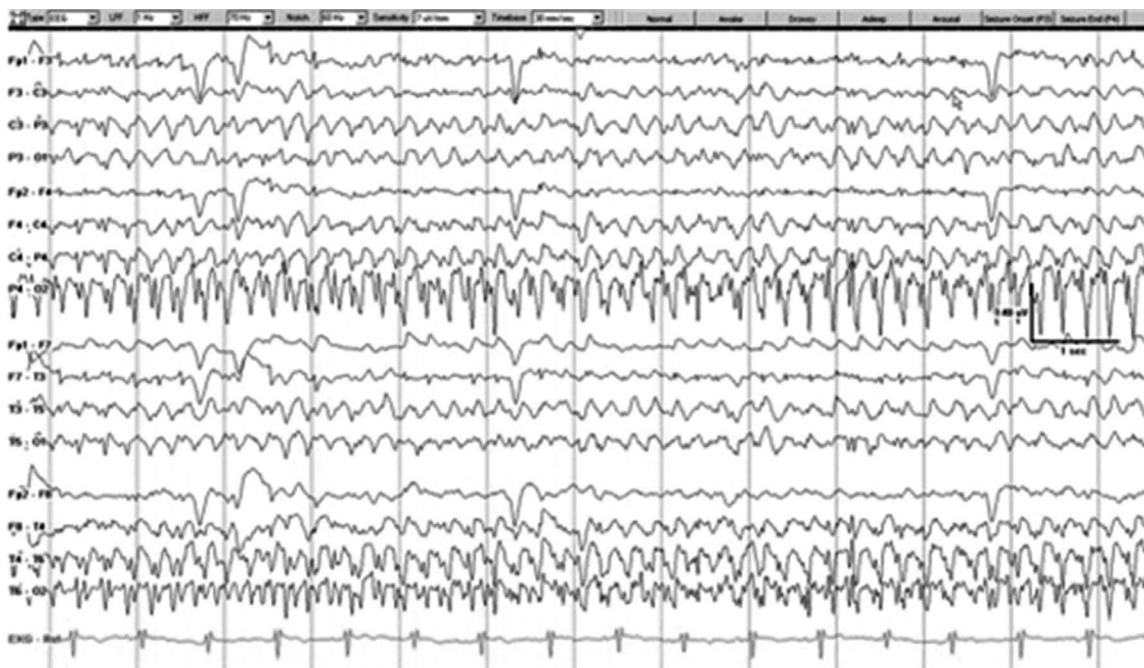


Рис. 2. Електроенцефалограма. Безсудомний епілептичний напад у 46-річної пацієнтки із субарахноїдальним крововиливом III за шкалою Hunt-Hess

Нейровізуалізаційні критерії (Fisher Scale) та ризик розвитку судом

Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку без контрастного підсилення є золотим стандартом діагностики САК. Чутливість КТ у перші 3 дні після САК дуже висока (до 100%), знижуючись протягом наступних декількох днів. У 1980 р. запропоновано візуалізаційну шкалу Фішера (**Табл. 1**). У клінічній практиці цю шкалу застосовують лише для класифікації САК за даними КТ та прогнозу щодо розвитку симптомного вазоспазму.

Ризик розвитку судом змінюється залежно від кількості та розподілу крові на вихідній томограмі головного мозку. Загальний ризик судом при САК аневризматичного генезу є вищим, ніж при САК перимезенцефальної локалізації. У разі наявності крові в перимезенцефальній цистерні аневризми при ангіографії зазвичай не визначається. Ризик розвитку судом вищий при Fisher III-IV – близько 7,8%. Віддалена епілепсія в таких хворих виникає в 6,9 % випадків [21,22].

Предиктори розвитку ранніх та віддалених судом при субарахноїдальному крововиливі

Проведено багато досліджень, у яких вивчали чинники, котрі можуть впливати на розвиток судом при САК у ранній і віддалений період. J. Ohman та співавт. до таких чинників відносять артеріальну гіпертензію в анамнезі, наявність зон ішемії в головному мозку і тривалість коми [22]. У дослідженні, проведеному в Кореї, чинниками ризику були молодший вік, оклюзійна гідроцефалія, низький показник за шкалами Hunt-Hess, Fisher та повторний крововилив до оперативного втручання [4] (**Табл. 2**).

Таблиця 1. Критерії шкали Fisher

Оцінка	Дані комп'ютерної томографії
I	Крові не видно
II	Дифузний крововилив або вертикальний шар крові у цистерні менше 1 мм
III	Явний згусток у цистерні і/або вертикальний шар крові у цистерні понад 1 мм
IV	Внутрішньомозковий або внутрішньошлуночковий крововилив

Таблиця 2. Чинники ризику розвитку судом при субарахноїдальному крововиливі [4]

Ранні судоми
Вік <40 років
Тривалість втрати свідомості в дебюті понад 1 год чи низький показник за GCS у дебюті
Розрив аневризми середньої мозкової артерії
Низький показник за шкалою Hunt-Hess (\geq III)
Низький показник за шкалою Fisher (\geq III)
Хірургічне кліпування аневризми
Повторний розрив до хірургічного лікування
Ішемічні інсульти внаслідок вазоспазму
Гостра оклюзійна гідроцефалія
Внутрішньомозкова гематома
Пізні судоми
Вік <40 років
Вазоспазм та кортикальна ішемія
Низький показник за шкалою Hunt-Hess (\geq III) у дебюті
Наявність згустків крові на висхідній томограмі
Внутрішньомозкова гематома
Повторний розрив аневризми
Судоми в дебюті
Шунт-залежна гідроцефалія
Аневризма передньої сполучної-передньої мозкової артерії

Тяжкий неврологічний дефіцит більшою мірою пов'язаний з ризиком розвитку постінсультної епілепсії (28% – протягом першого року та 47% – у наступні 4 роки) порівняно з легким чи відсутнім фокальним неврологічним дефіцитом (12% – протягом першого року і 15% – у наступні 4 роки) [23,24].

Судомний напад у дебюті захворювання як предиктор несприятливого наслідку субарахноїдального крововиливу

Судомний напад у дебюті САК є досить частим явищем (13–24%). Це наслідок раптового підвищення внутрішньочерепного тиску та безпосереднього подразнення кров'ю кори головного мозку [20,21]. Іноді це може бути першим симптомом, як і "громоподібний" біль голови.

Доведено, що вплив низки чинників (низький показник за шкалами Hunt-Hess, WFNS, GCS у дебюті захворювання, наявність внутрішньомозкової гематоми, оклюзійної гідроцефалії, симптомного вазоспазму) асоціюється з несприятливим прогнозом при САК [2,4,5], тоді як вплив судом, котрі виникли в дебюті САК, не доведений у рандомізованих клінічних дослідженнях. На думку С. Fung та співавт., судомний напад у дебюті може впливати на ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою WFNS, але вони не розглядають його як предиктор несприятливого наслідку САК [25]. У декількох дослідженнях встановлено, що судомний напад у дебюті може бути причиною розвитку внутрішньолікарняної пневмонії, віддаленої ішемії головного мозку [20], а також безсудомних епінападів [13,14], проте це не впливає на загальний прогноз для пацієнта. Деякі автори виявили тісний зв'язок між судомним нападом у дебюті та несприятливим прогнозом. Крім вже відомих чинників (гідроцефалії, вазоспазму, внутрішньомозкової гематоми, високого рівня глікемії, віку), вони пропонують враховувати наявність судом як прогностично несприятливого чинника. Н. Butzkueven та співавт. на підставі результатів дослідження з участю 412 пацієнтів дійшли висновку, що судомний напад у дебюті був предиктором підвищення церебрального кровотоку, гіпертензії, внутрішньочерепного тиску і, як наслідок, ризику повторного розриву аневризми, а отже, високої смертності [26]. Проте він не впливав на розвиток інших ускладнень, таких як гідроцефалія чи вазоспазм.

У дослідженні з участю 247 пацієнтів із САК встановлено, що судоми в дебюті є незалежним предиктором високої смертності протягом наступного року (65% пацієнтів із судомними нападами проти 23% без нападів) [27].

Отже, вплив судом на перебіг та наслідок САК є дискусійним і маловивченим питанням, що потребує проведення багатоцентрових досліджень.

Тактика лікування судомного синдрому при субарахноїдальному крововиливі

Підхід до протиепілептичної терапії у разі САК неоднаковий у різних закладах надання медичної допомоги. У клінічній практиці широко застосовують нетривалу протисудомну профілактику. Згідно з рекомендаціями American Heart Association and Stroke Association (2012) щодо ведення пацієнтів

із САК використання антиконвульсантів може бути обґрунтованим у гострий період крововиливу (Клас рекомендацій Ib; рівень доказів B), проте рутинне призначення протисудомних препаратів у віддалений період недоцільне (Клас рекомендацій III; рівень доказів B). Призначення антиконвульсантів може бути розглянуте у пацієнтів з такими чинниками ризику, як внутрішньомозкова гематома, некерована артеріальна гіпертензія, ішемія на тлі вазоспазму, судоми в анамнезі до САК, аневризмаСМА (Клас рекомендацій Ib; рівень доказів B) [28].

Дані American Association of Neurological Surgeons (2002) свідчать, що майже 24% американських нейрохірургів рутинно призначають протисудомні препарати протягом 3 міс пацієнтам після САК незалежно від того, чи були судоми під час перебування в стаціонарі. Для порівняння, лише 4% німецьких нейрохірургів призначають протисудомні препарати П пацієнтам з аневризматичним САК для профілактики [29]. Група дослідників з Royal Melbourne Hospital, а також R. Marigold та співавт. на підставі аналізу Cochrane, вважають доцільним тривале призначення антиконвульсантів таким пацієнтам для запобігання повторному крововиливу та у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку фокальної епілепсії у післяопераційний період [30]. Слід оцінити потенційні переваги та ризику від застосування протисудомних препаратів. У великому одноцентровому дослідженні, в якому широко застосовували антиконвульсанти при САК, побічні ефекти цієї терапії спостерігали майже у чверті пацієнтів [31]. В іншому одноцентровому ретроспективному дослідженні встановлено, що профілактичне застосування фенітоїну асоціювалося із погіршенням когнітивної функції через 3 міс після САК порівняно з використанням леветирацетаму, проте завдяки фенітоїну вдалося досягти кращого контролю над нападами [32]. Узагальнені дані досліджень свідчать про часту міжмедикаментозну взаємодію при застосуванні антиконвульсантів з іншими препаратами (антибіотиками, німодипіном). Терапія антиконвульсантами асоціювалася з підвищенням частоти вазоспазму, віддаленою церебральною ішемією та гіпертермією [32–34].

В Україні практикують призначення протягом короткого періоду протисудомних препаратів (найчастіше – карбамазепіну) хворим з епілептичними нападами після САК, проте зазвичай відсутній контроль за рівнем протисудомних препаратів у плазмі крові. Первинне використання таблетованих форм антиконвульсантів є низькоефективним, оскільки стабільна концентрація препарату в крові досягається лише через декілька днів, а ризик повторного розриву аневризми є найвищим у перші 48–72 год.

Висновки

Отже, дані щодо лікування судомного синдрому при САК як у дебюті, так і у віддалений період, для первинної чи вторинної профілактики є суперечливими і потребують подальшого вивчення. Ранні судомні напади можуть негативно впливати на наслідок САК, бути причиною повторного розриву аневризми, а отже, різко підвищувати ризик смерті. Судоми у віддалений період САК значно погіршують якість життя пацієнта, впливають не лише на його фізичний стан,

а і на мнестичні та когнітивні функції. Отже, вибір ефективної протисудомної терапії під час перебування пацієнта в стаціонарі (особливо, для тих, у яких судомний напад стався в дебюті, або пацієнтів з групи високого ризику) є ключовим завданням на рівні зі стандартною ЗН-терапією. Проте ці рекомендації мають бути чітко сформульовані, ґрунтуватися на результатах мультицентрових досліджень та внесені в протоколи надання медичної допомоги пацієнтам із САК.

Розкриття інформації

Автори не мають конфлікту інтересів щодо будь-яких препаратів, матеріалів, пристроїв, методів, використаних у цьому дослідженні, або результатів, зазначених у цій статті.

References

- Koubeissi MZ, Alsheklee A, Mehndiratta P, editors. *Seizures in Cerebrovascular Disorders*. Springer New York; 2015. doi: 10.1007/978-1-4939-2559-9.
- van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78. doi: 10.1093/brain/124.2.249. PubMed PMID: 11157554.
- O'Connor KL, Westover MB, Phillips MT, Iftimia NA, Buckley DA, Ogilvy CS, Shafi MM, Rosenthal ES. High risk for seizures following subarachnoid hemorrhage regardless of referral bias. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21(3):476-82. doi:10.1007/s12028-014-9974-y. PubMed PMID: 24723663; PubMed Central PMCID:PMC4878846.
- Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009 Aug;46(2):93-8. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.93. PubMed PMID: 19763209; PubMed Central PMCID: PMC2744032.
- Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 1996 Feb;243(2):161-4. doi: 10.1007/bf02444009. PubMed PMID: 8750555.
- Dewan MC, Mocco J. Current practice regarding seizure prophylaxis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage across academic centers. *J Neurointerv Surg*. 2015 Feb;7(2):146-9. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-011075. PubMed PMID: 24474163.
- Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):387-96. Review. doi: 10.1056/nejmra052732. PubMed PMID: 16436770.
- van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78. Review. doi: 10.1093/brain/124.2.249. PubMed PMID: 11157554.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67214-5. PubMed PMID: 16139655.
- Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. 2012 Feb 7;78(6):396-401. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245f461. PubMed PMID: 22282649.
- Allen BB, Forgacs PB, Fakhar MA, Wu X, Gerber LM, Boddu S, Murthy SB, Stieg PE, Mangat HS. Association of Seizure Occurrence with Aneurysm Treatment Modality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Neurocrit Care*. 2018 Feb 26. doi:10.1007/s12028-018-0506-z. PubMed PMID: 29484583.
- Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):414-8. doi: 10.3171/2014.10.JNS14290. PubMed PMID: 25495745.
- Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2015 Jun;22(3):450-61. Review. doi: 10.1007/s12028-014-0068-7. PubMed PMID: 25277888.
- Dhakar MB, Hirsch LJ. Continuous EEG Monitoring for Status Epilepticus. *Status Epilepticus*. Springer International Publishing; 2017 Nov 9;283-98. doi: 10.1007/978-3-319-58200-9_23.
- Lindgren C, Nordh E, Naredi S, Olivecrona M. Frequency of non-convulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in subarachnoid hemorrhage patients in need of controlled ventilation and sedation. *Neurocrit Care*. 2012 Dec;17(3):367-73. doi: 10.1007/s12028-012-9771-4. PubMed PMID: 22932991.
- Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults - insights into the invisible. *Nat Rev Neurol*. 2016 May;12(5):281-93. Review. doi: 10.1038/nrneurol.2016.45. PubMed PMID: 27063108.
- Maciel CB, Gilmore EJ. Seizures and Epileptiform Patterns in SAH and Their Relation to Outcomes. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Jun;33(3):183-95. Review. doi: 10.1097/WNP.0000000000000268. PubMed PMID: 27258441.
- LaRoche SM, Haider HA. The Management of Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults. *Status Epilepticus*. Springer International Publishing; 2017 Nov 9;299-311. doi: 10.1007/978-3-319-58200-9_24.
- Crepeau AZ, Kerrigan JF, Gerber P, Parikh G, Jahnke H, Nakaji P, Little A, Chapman KE. Rhythmical and periodic EEG patterns do not predict short-term outcome in critically ill patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol*. 2013 Jun;30(3):247-54. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182933d2f. PubMed PMID: 23733088.
- De Marchis GM, Pugin D, Lantigua H, Zammit C, Tadi P, Schmidt JM, Falo MC, Agarwal S, Mayer SA, Claassen J. Tonic-clonic activity at subarachnoid hemorrhage onset: impact on complications and outcome. *PLoS One*. 2013 Aug 12;8(8):e71405. doi: 10.1371/journal.pone.0071405. PubMed PMID: 23951155; PubMed Central PMCID: PMC3741137.
- Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Güresir E. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Factors Influencing Functional Outcome--A Single-Center Series. *World Neurosurg*. 2016 Jan;85:125-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.046. PubMed PMID: 26341439.
- Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery*. 1990 Oct;27(4):578-81. PubMed PMID: 2234361.
- Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Cúe LF, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J. Predictor's of Mortality in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Rebleeding. *Neurol Res Int*. 2015;2015:545407. doi:10.1155/2015/545407. PubMed PMID: 25722889; PubMed Central PMCID: PMC4334863.
- Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):387-96. Review. doi: 10.1056/nejmra052732. PubMed PMID: 16436770.
- Fung C, Balmer M, Murek M, Z'Graggen WJ, Abu-Isa J, Ozdoba C, Haenggi M, Jakob SM, Raabe A, Beck J. Impact of early-onset seizures on grading and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):408-13. doi: 10.3171/2014.10.JNS14163. PubMed PMID: 25479126.
- Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1315-20. doi: 10.1212/wnl.55.9.1315. PubMed PMID: 11087774.
- Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2773-80. Review. doi: 10.1161/01.str.0000190838.02954.e8. PubMed PMID: 16282541.
- Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn

- CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711-37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839. PubMed PMID: 22556195.
29. Congress of Neurological Surgeons/American Association of Neurological Surgeons Joint Section Chairmen. *Neurosurgery*. Oxford University Press (OUP); 2002 Jan;50(1):35. doi: 10.1097/00006123-200201000-00006.
30. Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun5;(6):CD008710. Review. doi:10.1002/14651858.CD008710.pub2. PubMed PMID: 23740537.
31. Yi Chou SH. Outcomes after Early Anticonvulsant Discontinuation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Vascular Medicine & Surgery*. OMICS Publishing Group; 2015;03(01). doi: 10.4172/2329-6925.1000173.
32. Kim DW, Kim TE, Ji M, Chun YI. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fosphenytoin Loading in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Clin Neuropharmacol*. 2015 Nov-Dec;38(6):248-51. doi: 10.1097/WNF.0000000000000112. PubMed PMID: 26536021.
33. Mink S, Muroi C, Seule M, Bjeljac M, Keller E. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Oct;113(8):644-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.05.007. PubMed PMID: 21703756.
34. Baker CJ, Prestigiacomo CJ, Solomon RA. Short-term perioperative anticonvulsant prophylaxis for the surgical treatment of low-risk patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1995 Nov;37(5):863-70; discussion 870-1. doi: 10.1097/00006123-199511000-00003. PubMed PMID: 8559333.
35. Shah D, Husain AM. Utility of levetiracetam in patients with subarachnoid hemorrhage. *Seizure*. 2009 Dec;18(10):676-9. doi:10.1016/j.seizure.2009.09.003. PubMed PMID: 19864168.
36. Starke RM, Connolly ES Jr; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011 Sep;15(2):241-6. Review. doi: 10.1007/s12028-011-9581-0. PubMed PMID: 21761274.
37. Yerram S, Katyal N, Premkumar K, Nattanmai P, Newey CR. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit. *J Intensive Care*. 2018 Mar 5;6:17. eCollection 2018. Review. doi:10.1186/s40560-018-0288-6. PubMed PMID: 29515808; PubMed Central PMCID: PMC5836415.
38. Mahmoud SH, Buxton J. Seizures and Choice of Antiepileptic Drugs Following Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *Can J Neurol Sci*. 2017 Nov;44(6):643-653. doi: 10.1017/cjn.2017.206. PubMed PMID: 29391074.
39. Jaja BNR, Schweizer TA, Claassen J, Le Roux P, Mayer SA, Macdonald RL; SAHIT Collaborators. The SAFARI Score to Assess the Risk of Convulsive Seizure during Admission for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2017 Jun 27 [Epub ahead of print] doi:10.1093/neuros/nyx334. PubMed PMID: 28973169.
40. Datar S, Rabinstein AA. Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Apr;23(2):87-93. doi: 10.1097/MCC.0000000000000391. PubMed PMID: 28169856.
41. Boccardi E, Cenzato M, Curto F, Motto C. Diagnosis and Therapy in the Acute Phase of Hemorrhagic Stroke: Latest Developments. *Hemorrhagic Stroke*. 2017:1-97. doi: 10.1007/978-3-642-76439-4_7.
42. Pritchard JM, Hopp JL. Epidemiology of Seizures in Critically Ill Adults. *Continuous EEG Monitoring*. 2017:13-27. doi: 10.1007/978-3-319-31230-9_2.
43. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, Falo MC, Agarwal S, Mayer S, Schmidt JM, Connolly ES, Claassen J. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):253-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000002281. PubMed PMID: 26701381; PubMed Central PMCID: PMC4733156.