

Reversiibel tserebraalne vasokonstriksiooni sündroom. Ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Liis Sabre¹, Anne Õunapuu¹, Mark Braschinsky¹

Reversiiblit tserebraalset vasokonstriksiooni sündroomi (RTVS) iseloomustab tugev, sageli korduv äkkpeavalu, mis esineb koos epileptiliste krampide ja fokaalse neuroloogilise defitsiidiga või ilma nendeta. Radioloogiliselt esinevad ajuarterite mitmekoldelised segmentaalsed vasokonstriksioonid, mis lahenevad spontaanselt 1–3 kuu jooksul. RTVS võib olla primaarne (idiopaatiline) või sekundaarne. RTVS on kliiniliselt oluline, sest haigestuvad enam noored naised ning komplikatsioonina võib tekkida isheemiline või hemorraagiline insult. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb välistada subarahnoidaalne hemorraagia, vaskuliit, aju venoosete siinuste tromboos ja kaela arterite dissektsioon. Kuna puuduvad juhuslikustatud uuringud, põhinevad ravisoovitused ekspertide arvamusel ning avaldatud haigusjuhtudel. Tuleb vältida edasist võimalike haigust provotseerivate ravimite tarvitamist. Nimodipiin võib leevendada tugevat äkkpeavalu 48–72 tunni möödudes ravi algusest, kuid ei hoiä ära hemorraagilisi ega isheemilisi komplikatsioone.

Reversiibel tserebraalne vasokonstriksiooni sündroom (RTVS) on väga mitme-palgelise avaldumisega haigus. Esimest korda kirjeldati sarnase sümptomaatikaga haigust 1978. aastal (1). Sellel sündroomil on palju erinevaid nimetusi, näiteks Calli-Flemingi sündroom, kesknärvisüsteemi healoomuline angiopaatia, sünnitusjärgne angiopaatia, mööduva vasospasmiga äkkpeavalu, migrenoosne vasospasm, ravimist põhjustatud vaskuliit või angiopaatia. Kuna need nimetused võivad tekitada segadust, siis on hiljuti soovitatud võtta sündroomi kirjeldavaks terminiks RTVS (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome*) (2).

RTVSi iseloomustab tugev äkkpeavalu, millega võivad kaasneda erinevad neuroloogilised sümptomid või epileptilised hood. Angiograafial ilmestuvad ajuarterite multifokaalsed vasokonstriksioonid, mis lahenevad 1–3 kuu möödudes (3).

Patsientide keskmine vanus on 45 aastat, kuid sündroomi on kirjeldatud 3–70aastastel isikutel (3). RTVS esineb enam naistel. Kuigi täpne haigestumus ei ole teada, on tõenäoliselt tegemist aladiagnostitud sündroomiga. Viimasel ajal on üha enam hakatud RTVSi uurima, mistõttu sündroomi kliiniline pilt, haiguse kulg ja tulemused saavad üha

selgemaks. Siiski on veel palju ebaselget, näiteks RTVSi patofüsioloogia, haigestumise etnilised eripärad ning efektiivne ravi (4).

KLIINILINE SÜMPTOMAATIKA

RTVSi kõige sagedasem sümptom on peavalu, mis suurel hulgal juhtudel võibki jääda ainsaks kaebuseks. Valu tekib järsku ja saavutab maksimaalse tugevuse vähem kui 1 minuti jooksul (5). Tüüpiliselt esineb valu bilateraalselt, algab tihti kuklast, on intensiivselt tugev või ülitugev ning sageli kaasneb iiveldus, oksendamine, foto- ja fonofobia. Patsiendid, kel on anamneesis migreen, kirjeldavad RTVSi peavalu erinevalt nende tavapärasest migreenihoost (2). Tugev valu kestab enamasti 1–3 tundi ja 50–75%-l haigestunutest jääb selle järel vähene peavalu püsima. Samas võib erinevalt primaarse tugeva äkkpeavalu diagnoosikriteeriumist (valu kestab 1 tund kuni 10 päeva) (6) RTVSi korral esinev äkkpeavalu kesta lühemat aega (5 minutit või kauem) (1). RTVSile on patognoomiline tugeva äkkpeavalu kordumine sageli igal päeval 1 kuni 4 nädala vältel (3).

Kuni 80% patsientidest oskab nimetada vähemalt ühe valu provotseerija: seksuaalne aktiivsus, tugev emotsioon,

Saabunud toimetusse
06.10.2011
Avaldatud internetis
30.12.2011

¹TÜ Kliinikumi närvikliinik

Korrespondeeriv autor:
Liis Sabre
liis.sabre@kliinikum.ee,

Võtmesõnad:
reversiibel tserebraalne
vasokonstriksiooni
sündroom, tugev
äkkpeavalu, angiograafia

füüsiline pingutus, köha, aevastamine, urineerimine, vannis või duši all käimine või pea järsk pööramine.

Vasokonstriksiooni tõttu tekkiv ajuisheemia võib põhjustada mööduva või püsiva nägemishäire, hemipareesi, düsartria, afaasia, kehapoole tuimustunde või ataksia. Vererõhu tõus, mis võib olla väga väljendunud, pole RTVSi korral harv. Ägedas perioodis võivad tekkida epileptilised krambid (2–5).

Peamisteks RTVSi komplikatsioonideks on lokaliseeritud kortikaalne subarahnoidaalne hemorraagia (SAH) 20–25%-l ja peajuinfarkt või intratserebraalne hemorraagia 5–10%-l juhtudest (3).

PÕHJUSED JA PATOFÜSIOLOOGIA

Sündroomi täpne patofüsioloogia ei ole siiani selge. Peamiseks hüpoteesiks on aju veresoonte toonuse regulatsiooni mööduv häire, mille tulemusel tekivad ajus mitmekordelised veresoonte konstriksioonid ning dilatatsioonid (2). RTVS võib olla nii primaarne (idiopaatiline) kui ka sekundaarne. 25–60%-l juhtudest on tegemist sekundaarse sündroomiga, peamiselt sümpatomimeetikumide või serotoninergiliste ainete manustamise või sünnitusjärgse seisundiga seotult (3). Tabelis 1 on välja toodud peamised RTVSi seotud seisundid (2).

RTVSi põhjustada võivate ravimite nimekiri on pikk. Neist võiks välja tuua ninakinnisuse korral tarvitatavad alfasümpatomimeetikumid (pseudofedriin, efedriin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde

inhibiitorid, migreeni hooravimi sumatriptaani ja enamiku narkootikumidest. RTVSi sümptomite teket on kirjeldatud nii kohe ravimite manustamise järel kui ka hiljem pärast ravimi regulaarset või ebaregulaarset tarvitamist. Äge alkoholimürgistus võib samuti olla soodustav tegur, kuid siiani kirjeldatud juhtudel on patsientidel olnud samaaegne kokkupuude ka narkootikumidega (7).

Ühe suurema uuritavate arvuga Pariisi Lariboisière' Haigla uuringus toodi välja väga huvitav sugudevaheline erinevus. Naistel esines ravimitest indutseeritud RTVSi enam vanemas eas (50. aastates) ja see oli sagedamini seotud üheainsa RTVSi soodustava ravimi tarvitamisega (SSRI ja nina dekongestandid), samuti esines neil sagedamini kortikaalne SAH või isheemiline insult. Mehed haigestusid oluliselt nooremas eas ning enamasti eelnes samal ajal mitme erineva ravimi/aine tarvitamine (7).

Sünnitusjärgne RTVS tekib esimesel sünnitusjärgsel kuul, enamikul juhtudel juba esimese nädala jooksul. Enam kui ühel kolmandikul juhtudest on kaebused tekkinud vasokonstriktorite tarvitamise järel (bromokriptiin, metüülergonoviin) (8). Ka isheemilise insuldi risk on suurenenud esimesel 6 sünnitusjärgsel nädalal. Peamiseks riskiteguriks on eklampsia ehk raseduskrambid. Erinevate uurin-gute alusel on leitud, et eklampsial ning sünnitusjärgsel tserebraalsel angiopaatial (*postpartum cerebral angiopathy*) ja RTVSiil on hulk kattuvaid kliinilisi ja radioloogilisi avaldusi (9–12).

Aneurüsmaatilise SAHi järgne vasospasm ja RTVS on erinevad. Kui aneurüsmaalne vasospasmi lokaliseerimine korreleerub vere lokaliseerimise ja hemorraagia ulatusega, siis RTVSi korral esineb vasospasm arterites, mis pole otseses kontaktis subarahnoidaalse verrega, vaid asuvad hoopis teises piirkonnas (7).

DIAGNOOSIMINE

Patsiendi uurimisel enamasti neuroloogilist koldeleidu ei esine. 25–30%-l juhtudel esinevad vererõhu tõusud äkkpeavalu ajal ning mõnel haigel võib esineda samal ajal ka näopunetus (3).

Tugev äkkpeavalu võib olla mitme eluohtliku seisundi esimene ja sageli ainus tunnus, mistõttu on vajalik välistada SAH, tserebraalne venoosne siinustromboos, kaela

Tabel 1. Reversiibli tserebraalse vasokonstriksiooni sündroomi võimalikud põhjused (2)

Rasedus ja puerperium
Varane puerperium, raseduse hiline faas, eklampsia, preeklampsia, hiline sünnitusjärgne eklampsia
Ravimid ja vereproduktid
Pseudofedriin, ergotamiintartraat, bromokriptiin, lisuriid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, sumatriptaan, kokaiin, <i>ecstasy</i> , amfetamiini derivaadid, marihuaana, takroliimus (FK-506), tsüklofosfamiid, erütropoetiin, intravenoosne immunoglobuliin, erütrotsüütide transfusioon
Muud
Äge hüpertensioon, hüperkaltseemia, porfüüria, feokromotsütoom, bronhiaalne kartsinoom, mitteruptureerunud kotjas ajuaneurüsm, peatrauma, spinaalne subduraalne hematoom, karotiid-endarterektoomia, neurokirurgilised protseduurid
Idiopaatiline
Pole identifitseeritavat soodustavat tegurit. Seotud peavaludega: migreen, primaarne tugev äkkpeavalu, healoomuline pingutuspeavalu, healoomuline seksuaalne peavalu, primaarne kõhapeavalu

arterite dissektsioon, spontaanne koljusisene hüpotensioon, hüpofüüsi apopleksia, isheemiline insult (13).

Kompuutertomograafiline (KT) natiivuuriting on enamikul juhtudest normis, kuid tundlikumal magnetresonantstomograafilisel (MRT) ülesvõttel esineb kuni ühel kolmandikul juhtudest kortikaalne SAH, isheemiline või hemorraagiline kolle.

Angiograafial ilmneb segmentaarne veresoone laienemine ja kitsenemine (*string and beads*) ühes või enamates ajuarterites. RTVSi varajases staadiumis (4.–5. päeval), sümptomite tekkel ei pruugi vasokonstriksioon visualiseeruda. Sel juhul on suur tõenäosus, et diagnoositakse primaarne tugev äkkpeavalu, ning enamasti ei järgne korduvat angiograafilist uuringut.

Kuna normis KT puhul on tugeva äkkpeavalu korral vajalik kindlalt välistada aneurüsmatiline SAH, siis tehakse sageli lumbaalpunktsioon, RTVSi korral on liikvorileid normis või valgusisalduse väga minimaalse suurenemisega (vt tabel 2).

Ducros kolleegidega on arutlenud RTVSi võimaliku patofüsioloogia üle ja leidnud, et haigusel on tsentripetaalne progresseerumine, mis seletab nii komplikatsioonide kui ka peavalu kulu erinevaid etappe. Esmalt haarab haigus distaalseid artereid, mistõttu ei pruugi haiguse varases staadiumis kättesaadavatel uuringutel veresoontes muutusi leida. Järsk soone kaliibri muutus (dilatatsioon või konstriksioon) stimuleerib aga perivaskulaarseid valutundlikke närvikiudusid, mis seletab korduvat äkkpeavalu teket. Samuti on haiguse selles staadiumis enam täheldatud hemorraagilisi komplikatsioone, epileptilisi hoogusid. Järgmisena tekivad muutused ka keskmise- ja suurekaliibrilistes peaajuarterites, mis seletab isheemiliste kahjustuste teket. Selleks ajaks on muutused tuvastatavad ka angiograafiliselt (7).

RAVI

RTVSi ravi peab algama kohe. Kui visualiseerimisuuringute ning liikvori uuringuga on välistatud SAH, neuroinfektsioonid ja vaskuliit, siis on vaja välja selgitada haiguse võimalikud põhjused ning vältida RTVSi soodustavaid tegureid (14). Ühegi ravimi mõjususe kohta RTVSi korral pole siiani piisavalt tõendus põhiseid andmeid. Kuigi sündroomi esmamainimise järel oli soovitud glükokortikoidide kasutamine,

Tabel 2. Reversiibli tserebraalse vasokonstriksiooni sündroomi diagnoosimine (2)

A. Järsku tekkiv, tugev peavalu koos teiste neuroloogiliste sümptomitega või ilma nendeta.
B. Subarahnoidaalne hemorraagia on välistatud.
C. Liikvor normis või väga minimaalsete kõrvalekalletega (valk < 0,8 g/l, leukotsüüte < 10 mm ³ ja glükoositase normis).
D. Transfemoraalne või mitteinvasiivne KTA või MRA, kus visualiseeruvad multifokaalsed segmentaarsed ajuarterite konstriksioonid ja dilatatsioonid.
E. 12 nädalat pärast sümptomite teket korratud angiograafial normileid.

KTA – kompuutertomograafiline angiograafia; MRA – magnetresonantstomograafiline angiograafia.

siis viimaste uuringutega on leitud, et need hoopis halvendavad prognoosi (4, 15). Samuti ei soovitata kasutada RTVSi kahtluse korral indometatsiini, sest on kirjeldatud haigusjuhtu, kus indometatsiin oli tõenäoliselt RTVSi põhjustaja (16). Kaltsiumikanali blokaatori nimodipiini kasutamisel on erinevates uuringutes saadud positiivne tulemus (2–5, 7). Seetõttu ongi esmavalikuna soovitatud manustada nimodipiini 60 mg 4–8 tunni järel 4 kuni 12 nädalat järjest. Enamasti taandub ravi alustamise järel peavalu 48–72 tunniga. Ei tohi unustada, et nimodipiin langetab ka vererõhku ning seega võib halvendada ajuverevõrku. Seetõttu tuleb madala vererõhu korral seda preparaati vältida.

Positiivseid tulemusi on saadud sünnitusjärgse RTVSi korral ka magneesiumsulfaadi manustamisel ning refraktoorse vasokonstriksioonide korral intraarteriaalsel nimodipiini, verapamiili või fosfodiesteri inhibiitori milriinoni manustamisel (3, 5).

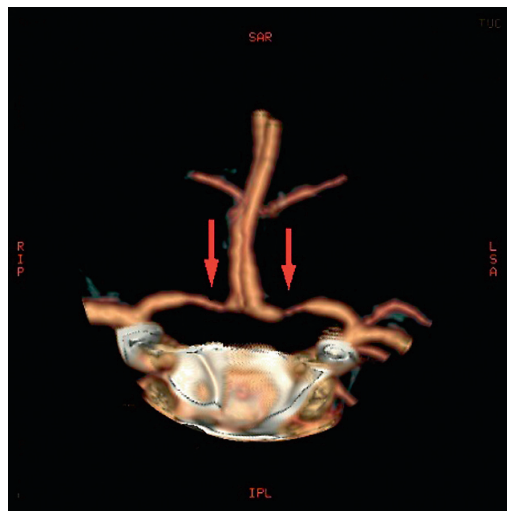
Kuna isheemilise peaajuinfarkti risk püsib ka pärast peavalu taandumist, peab säilitusravi jätkuma, kuni ajuarterite vasokonstriksioonid on lahenenud (4–12 nädalat) (3).

HAIGUSJUHT

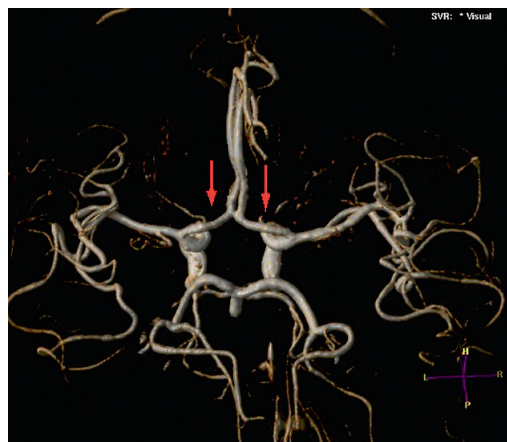
Erakorralise meditsiini osakonda hospitaliseeriti 25aastane naispatsient püsiva peavalu tõttu. 5 päeva varem oli talle lokaalanesteesias tehtud kahepoolne konhohtoomia. Lokaalanesteesia käigus (lidokaiin 20 mg/ml ja adrenaliin 22,25 µg/ml) tekkis patsiendil tugev järsu algusega peavalu, mis aga paari minuti jooksul leevenes, ning protseduur saadi lõpetada. Operatsioon kulges probleemideta. Patsiendil jäi püsima tuim lagipeas lokaliseeruv valu. 3 päeva hiljem lõi patsient kodus pea ära ning tekkis analoogne tugev difuusne peavalu, mis vältas 20 minutit. Valu leevenes, kuid

püsima jäi eelnevaga sarnane tuim peavalu. Nendel päevadel pärast operatsiooni kaebas patsient otorinolarüngoloogi vastuvõtul püsivat peavalu, mistõttu suunati ta erakorralise meditsiini osakonda (EMO) peavalu põhjuste selgitamiseks.

Patsient oli varem terve. Teismeliseas oli patsiendil esinenud migreenihooge, kuid viimastel aastatel enam mitte. Ta tarvitas kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid tablette (gestodeen 75 µg ja etünnülöstradiool 20 µg). Teostatud konho- toomia põhjuseks oli kahepoolne ninakarbi- kute hüpertroofia, ninakäikude kitsenemine ning sellest tingitud ninahingamise takistus. Postoperatiivselt ordineeriti kuueks päevaks



Joonis 1. Esmase KT-angiograafia. Ilmestuvad bilateraalset eesmist ajuarterite A1-segmentide ahenemised (märgitud punaste nooltega).



Joonis 2. MR-angiograafia 4 nädalat hiljem. Eesmist ajuarterite A1-segmentide ahenemine on taandunud (märgitud punaste nooltega).

antibiootikumkuur bensüülpenitsilliiniga 1 000 000 TÜ x 3 ning vitamiin A palmitaati ja vitamiin E atsetaati sisaldavat ninaõli.

Esmasel läbivaatusel EMOs oli patsient adekvaatselt kontaktne ja igati orienteeritud. Tema vererõhu väärtused olid normaalsed ning pulss regulaarne ja normofrekventne. Normiväärtustest kõrvalekaldeid vereanalüüsides ei esinenud. Kehatemperatuur oli normis. Meningeaalärritusnähud puudusid ning neuroloogilist defitsiiti ei esinenud.

Siinustromboosi, SAHi või muu ägeda intrakraniaalse ägeda haiguse välistamiseks tehti kompuutertomograafia (KT) natiiv- uuring peast ning samuti KT-angiograafia (KTA) ajuarteritest. KT-l ajus haiguslikke muutusi ei ilmnenud, kuid KTA-l ilmestusid kahepoolset eesmist ajuarteri A1-segmenti piirkonnas ahenemised (vt joonis 1). Valveradioloogi esmasel hinnangul oli tegu arterite võimalike hüpoplaasiatega, kuid välistada ei saanud ka vasospasmi. Kuna patsiendi üldseisund oli hea, siis lubas valveneurolog ta kodusele ravile. Valu leevendamiseks ordineeriti ibuprofeeni 400 mg x 3 ning kutsuti ta tagasi neuroloogi ambulatoorsele vastuvõtule 4 nädala möödudes.

Neli nädalat hiljem olid patsiendi kaebused möödunud. Teostati magenet- resonantstomograafilise uuring peajust ning magnetresonantsangiograafia. Ajukoos koldelisi muutusi ei esinenud. Angiograafial olid eesmist ajuarterite A1-segmentid ühtlase laiusel, ilma ahenemisteta (vt joonis 2). Seega oli tegemist ajuarterite mööduva vasokonstriksiooniga ehk RTVSiga.

Kirjeldatud haigusjuht on teadaolevalt esimene Eestis diagnoositud RTVS. Sünd- roomi tekke provotseerijaks oli tõenäoli- selt lokaalanesteetikumi (lidokaiini koos adrenaliiniga) süstimine ninakäikudesse.

KOKKUVÕTE

RTVS on harva esinev ja selle täpne patofü- sioloogia ei ole siiani selge. Tüüpiliselt on esmaseks sümptomiks tugev äkkpeavalu, millele võib lisanduda neuroloogiline defit- siit või epileptilised krambid. Hemodüna- milised muutused võivad viia ajus hemor- raagiliste või isheemiliste komplikatsiooni- deni, mis tekitavad jäädava neuroloogilise defitsiidi või võivad lõppeda isegi surmaga.

RTVSi haigestuvad enam noored varem terved naised. RTVSi tekkele mõjuvad soodustavalt mitmed erinevad vasoak-

tiivsed ravimid, kaasa arvatud migreeni hooravimid triptaanid, SSRId ja käsimüügis olevad dekongestandid. RTVS võib ilmned ka varajases sünnijärgses perioodis ja see tekib sagedamini naistel, kel esines raseduse ajal eklampsia.

RTVSi saab diagnoosida, kui on välistatud ägedad ajuhaigused nagu SAH, intraterebraalne hemorraagia, isheemiline insult ja siinustromboos. Sündroomi standarditud ravi pole, kuid oluline on lõpetada vasoaktiivsete ainete manustamine ning positiivset tulemust on andnud nimodipiini manustamine kuni vasospasmide lahenemiseni.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel huvikonflikti puudub.

SUMMARY

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Overview and a case report

Liis Sabre¹, Anne Õunapuu¹, Mark Braschinsky¹

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is characterised by severe, often recurrent thunderclap headaches with or without seizures and focal neurological deficit. Radiologically, there are multifocal segmental constrictions of the cerebral arteries that resolve spontaneously in 1-3 months. In more than half of cases RCVS is secondary, mainly postpartum and occurs after exposure to vasoactive substances. RCVS is clinically important as it affects in most cases young women and can be complicated by ischaemic or haemorrhagic stroke.

The differential diagnosis of RCVS includes subarachnoid haemorrhage, cerebral vasculitis, cerebral vascular thrombosis and cervicoencephalic arterial dissections. In absence of a randomised trial, treatment is based on expert opinion and case reports. At first it is advised to avoid triggers. Nimodipine seems to reduce thunderclap headaches within 48 to 72 hours but has no definite effect on haemorrhagic or ischaemic complications.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Valença MM, Andrade-Valença LP, Bordini CA, et al. Thunderclap headache attributed to reversible cerebral vasoconstriction: view and review. *J Headache Pain* 2008;9:277–88.
2. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34–44.
3. Ducros A, Boussier MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:256–67.
4. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1265–76.
5. Dodick DW, Wijidicks EFM, Ducros A. Emergency headaches, including thunderclap headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008. p.747–65.
6. Headache classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S9–160.
7. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091–101.
8. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:67–77.
9. Fletcher JJ, Kramer AH, Bleck TP, et al. Overlapping features of eclampsia and postpartum angiopathy. *Neurocrit Care* 2009;11:199–209.
10. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocrit Care* 2005;3:91–7.
11. Neudecker S, Stock K, Krasnianski M. Call-Fleming postpartum angiopathy in the puerperium: a reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:446–9.
12. Konstantinopoulos PA, Mousa S, Khairallah R, et al. Postpartum cerebral angiopathy: an important diagnostic consideration in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:375–7.
13. Brin V, Braschinsky M, Haldre S. Tugeva äkkpeavalu diferentsiaaldiagnoos. *Eesti Arst* 2007;86:262–5.
14. Ferrante E, Tassorelli C, Rossi P, Lisotto C, Nappi G. Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. *J Headache Pain* 2011;12:251–8.
15. Singhal AB, Hajji-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011;68:1005–12.
16. Lambrou G, Manzoni GC, Torelli P, et al. Reversible cerebral vasoconstriction phenomena following indomethacin administration. *Headache* 2011;51:813–8.

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Liis Sabre
Liis.Sabre@kliinikum.ee

Keywords:
reversible cerebral vasoconstriction syndrome, thunderclap headache, angiography