

# Intracerebral hæmoragi

Overlæge Grethe Andersen, overlæge Per Meden, specialeansvarlig overlæge Karsten Overgaard & ledende overlæge Jannick Brennum

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling, Gentofte Hospital, Apopleksiafsnittet, og Glostrup Hospital, Neurokirurgisk Afdeling

Intracerebral hæmoragi (ICH) er en spontan, akut blødning i hjernevævet. I Danmark behandles ca. 1.500 patienter med ICH om året, hvilket svarer til 10-15% af alle apopleksier. Behandlingen er først og fremmest akut neurointensiv monitorering af bevidsthedssvækkede patienter samt behandling og rehabilitering på apopleksiafsnit. Et nyt studie, hvori effekten af hæmostaserende behandling med aktiveret koagulationsfaktor VII undersøges inden for få timer efter symptomdebut til selekterede ICH-patienter, afventes.

## Patofysiologi og risikofaktorer

Afhængigt af den underliggende årsag opdeles ICH i primær, som udgør ca. 85%, og sekundær, som udgør ca. 15% af tilfældene (**Tabel 1**). Primær ICH er oftest associeret med hypertension (> 50%) eller cerebral amyloid angiopati (> 30%) [1, 2]. Kronisk hypertension medfører degeneration, fragmentering og fibrinoid nekrose af især små penetrerende arterier, som dermed lettere brister [3]. Hypertensionsblødninger er derfor typisk beliggende dybt i hjernen i perforanter arterier fra arteria cerebri media og arteria basilaris. Cerebral amyloid angiopati

ses oftest hos ældre patienter, og blødningerne er som regel lokaliseret mere overfladisk (lobære blødninger). Der kan forekomme flere blødninger samtidig, og recidiv-ICH ses hos 5-15% pr. år. Diagnosen kan dog først stilles med sikkerhed post mortem. Billeddiagnostiske studier med gentagne undersøgelser det første døgn efter ictus har i de senere år givet ny viden om patofysiologien ved primær ICH. En hæmatomtilvækst på mere end en tredjedel af volumen forekommer især i de første tre timer (hos 40%), men forekommer hos 73% af alle ICH-patienter inden for det første døgn (**Figur 1**) [4, 5]. Rundt om den primære blødning udvikles der efter det første døgn ødem og neuronskade som primært skyldes inflammation forårsaget af hæmatomet og ikke som tidligere antaget en iskæmisk penumbra [6].

Risikoen for ICH øges med lavt kolesterolniveau i serum og rygning samt alkoholoverforbrug [1] og ved profylaktisk behandling med trombocythæmmere og K-vitamin-antagonister samt ved trombolyse f.eks. af iskæmisk apopleksi eller myokardieinfarkt. Den gavnlige effekt af disse behandlinger overstiger dog oftest risikoen for ICH. Recidiv-ICH kan forebygges effektivt ved blodtryksnænkende behandling [7].

## Klinik

Symptomer og kliniske fund ved ICH kan variere fra diskrete neurologiske udfaldssymptomer til akut bevidsthedstab, afhængigt af størrelse og lokalisation. Hovedpine ses som følge af massevirkning af hæmatomet og ved gennembrud til ventrikelsystemet eller hjernens overflade. Der ses ofte en progression af symptomerne over de første timer og dage som følge af vækst af hæmatomet, ødemdannelse og udvikling af hydrocefalus – som kan behandles.

Næsten alle ICH-patienter har højt blodtryk i den akutte fase (> 160/100 mmHg) uafhængigt af forudgående hypertension. Derudover ses ofte dysautonome symptomer i form af central feber, hyperglykæmi, hyperventilation og takykardi eller bradykardi [1, 6].

## Billeddiagnostik

Da det ikke er muligt at skelne mellem ICH og iskæmisk apopleksi alene på baggrund af symptomer og objektive fund, er det essentielt at udføre computertomografi (CT) eller magnetisk resonans (MR)-skanning, som er diagnostisk ligeværdige ved ICH [8]. CT anvendes oftest i den akutte fase, da den bedre kan udføres hos meget dårlige eller bevidsthedsslørede patienter, den er hurtig og oftest mere tilgængelig. Den primære skanning giver oplysninger om blødningens størrelse og lokalisation, men sjældent specifikke informationer om ætiologien. Forkalkninger i relation til blødninger rejser mistanke om underliggende vaskulær malformation eller tumor.

**Tabel 1.** Sekundære ætiologier til intracerebral hæmoragi.

Traumer
Vaskulær patologi
Aneurisme
Arteriovenøs malformation
Dural atrioventrikulær fistel med kortikal venøs drænage
Kavernøst angiom
Sinustrombose
Tumorer
Medikamentel behandling
Antikoagulansbehandling (f.eks. warfarin og heparin)
Tromocyttagregationshæmmende behandling
Kokain, ecstasy, amfetamin o.l.
Andet
Koagulopati
Vaskulitis
Eklampsi
Levercirrose

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Det videre udredningsprogram afhænger af patientens alder, præmorbiditet og aktuelle tilstand samt blødningens lokalisation. Hos yngre (< 60 år) uden kendt hypertension bør der være meget fokus på de sekundære ICH-ætiologier. Lokalisation af blødning i relation til de store arterier, ved lateralfissuren, basalt posteromedialt i frontallappen og lateralt i cerebellum kan skyldes aneurismeruptur. Blødninger, der er lokaliseret mellem hjernens overflade og ventrikelsystemet, er typisk for arteriovenøse malformationer. Billeddiagnostik ud over standard CT og MR-skanningen ved ICH er en specialopgave, som bør udføres på hospitaler med neuroradiologisk ekspertise.

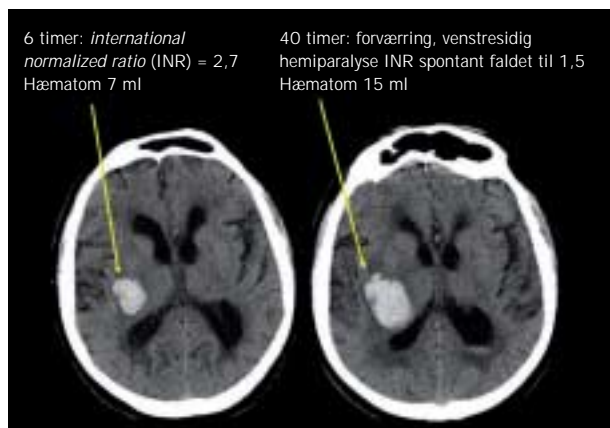
### Akut behandling

Den initiale behandling af ICH skal sikre [9]: 1) sufficient ventilation af bevidstløse patienter, 2) kontrol af blodtrykket og eventuelt akut blodtrykssænkende terapi. Der findes ingen randomiserede undersøgelser, men i amerikanske kliniske retningslinjer anbefaler man, at der højst sker 20% reduktion af middelblodtrykket med refrakte doser betablokker med kort halveringstid (f.eks. labetalol) inden for de første seks timer ved initialt meget højt blodtryk. Middelblodtrykket bør holdes < 130 mmHg. Mere aggressiv blodtrykssænkende behandling er omdiskuteret [6], og 3) ICP-monitorering og behandling af forhøjet ICP for at sikre et sufficient cerebralt perfusionstryk.

### Kirurgisk behandling

Effekten af kirurgisk evakuering af ICH er for nylig blevet undersøgt i et prospektivt randomiseret multicenterstudie (STICH) med 1.033 patienter, der havde primær ICH og blev rekrutteret i perioden fra 1995 til 2003 [10]. Inklusionskriterierne til studiet var supratentoriell ICH inden for tre døgn efter debutssymptomer uden involvering af hjernestammen, hvor der var tvivl om effekten af kirurgisk behandling. Kirurgisk evakuering blev foretaget median 30 timer efter ictus hos 503 patienter. Sammenlignet med den bedste medicinske behandling (530 patienter), blev der ikke fundet nogen signifikant forskel i overlevelse eller handicap mellem de to grupper. På baggrund af STICH-studiet og tidligere studier konkluderes det, at: 1) Der er ikke generel indikation for tidlig evakuering af ICH, 2) det er muligt, at evakuering af overfladiske supratentorielle ICH hos patienter med dalende bevidsthedsniveau kan have gavnlige effekt, og 3) evakuering af cerebellare hæmatomer (uden involvering af hjernestammen) større end 4 cm i diameter hos patienter med i øvrigt god prognose bør overvejes. Hos denne gruppe af patienter er der beskrevet akut irreversibel forværring, hvorfor mange anbefaler tidlig evakuering af hæmatomet.

Hydrocefalus, der medfører betydende symptomer, kan behandles med drænage, primært via dræn anlagt i lateralventriklens forhorn. Om end behandling af hydrocefalus ofte medfører hurtig bedring af den kliniske tilstand, er det vigtigt



Figur 1. En 77-årig mand, der havde akut opstået venstresidig hemiparese og var i antikoagulationsbehandling på grund af atriefibrillen, fik symptomforværring og blødningstilvækst efter knap to døgn.

at afveje denne effekt i forhold til potentielle komplikationer ved anlæggelse af drænage, specielt risici forbundet med den cerebrale skade ved anlæggelsen og infektioner som følge af sådanne dræn. Ventrikulitis forekommer hos ca. 10% efter en uge. Ved fossa posterior ICH med obstruktiv hydrocefalus indebærer anlæggelse af drænage en risiko for opadgående inkarcation i tentorialåbningen, med akut og potentielt irreversibel forværring af tilstanden.

Kirurgisk behandling af årsager til sekundær ICH falder uden for rammerne af denne statusartikel.

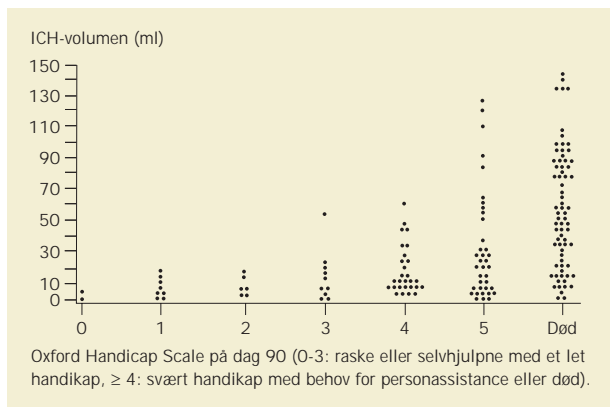
### Hæmostaserende medicinsk behandling

Til patienter, der er i antikoagulations (AK)-behandling, anbefales uopsættelig neutralisering af antikoagulation (warfarin eller heparinbehandling) med frisk frosset plasma eller en hurtigere effektiv behandling med koncentrat af koagulationsfaktorer f.eks. protrombin complex-koncentrat, som heller ikke som plasma er behæftet med bivirkning i form af plasma-overload hos den lidt ældre hjertesvækkede patient. Dertil K-vitamin eller antidot mod heparin [9].

P.t. er der ingen hæmostaserende midler registreret til generel behandling af ICH. I et randomiseret, dobbeltblindt, fase 2-studie [5] med ICH-patienter, der inden for tre timer fik symptomer, der ikke var forårsaget af AK-behandling, fandt man, at hæmatomtilvæksten vurderet ud fra en CT blev reduceret fra 29% i placebogruppen til 11-16% under behandling med aktiveret faktor VII (eptacog alfa), og parallelt hermed fandt man klinisk forbedring af tilstanden efter tre måneder på trods af en 5% risiko for mindre alvorlige arterielle trombose tilfælde. I et nyligt gennemført studie kunne skanningsresultaterne reproducere, men den kliniske effekt kunne ikke. Der afventes nu et nyt studie, som forventes igangsat blandt selekterede ICH-patienter.

På grund af risikoen for hæmatomtilvækst i det første døgn anbefales det at undlade at påbegynde pladehæmmende be-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 2. Sammenhængen mellem intracerebral hæmorrhagi (ICH)-volumen og udfald. Ved blødningsvolumen over 30 ml stiger risikoen for, at der opstår et handicap, hvor patienten ikke er selvhjulpne (score 4), bliver anbragt på plejehjem (score 5) eller dør.

handling, før der foreligger en skanning. I stedet bør der arbejdes på at øge adgangen til akutte skanninger som led i udredningen af patienter med symptomer på apopleksi.

### Anden behandling

P.t. findes der ingen neuroprotektive farmaka med påvist gavnlige effekt på ICH. Risikoen for, at der udvikles epilepsi, er generelt større end ved iskæmisk apopleksi, og risikoen er størst ved lobære blødninger. 5-10% får epilepsianfald inden for 30 dage efter blødningen. Nonkonvulsiv status forekommer hos ca. 25% af ICH patienterne med bevidsthedspåvirkning og kan være en medvirkende årsag til bevidsthedspåvirkningen. Der er ingen evidens for effekt af profylaktisk antiepileptisk behandling, men behandling bør påbegyndes efter første eller gentagne konvulsive anfald.

Risikoen for dyb venetrombose er betydelig ved paralysse og langvarig immobilisering, og profylakse i form af lange kompressionsstrømper eller lavdosis lavmolekylært heparin fra dag to anbefales. Herudover følger behandlingen de samme forskrifter som ved iskæmisk apopleksi [9].

### Prognose

ICH har en dårligere prognose end iskæmisk apopleksi, idet mortaliteten er ca. dobbelt så høj i den akutte fase (20-40%), og kun omkring 40% af alle opnår uafhængighed til *activities of daily living* (ADL) efter seks måneder [1]. Den samlede mortalitet efter et år nærmer sig 50%, og omkring halvdelen af dødsfaldene sker inden for de første to døgn. Mortaliteten er højere ved dybe basalganglier end ved subkortikale lobære hæmatomer. Hvad angår initialstørrelse af basalganglieblødninger er 30-dages-mortaliteten 23% (< 30 ml), 64% (30-60 ml) og 93% (> 60 ml) [4, 5]. Et blødningsvolumen på over 30 ml er således forbundet med en dårlig prognose (Figur 2). I 40% af alle tilfælde ses der gennembrud til ventrikelsystemet, hvilket er behæftet med en forringelse af prognosen. AK-behandling medfører en fordoblet mortalitetsrisiko. Endvidere er højt

blodtryk ved indlæggelsen, høj alder og koma ved sygdomsstart associeret med en høj mortalitet.

### Konklusion

Om end prognosen således for mange patienter med ICH er dystre, og evidensen for behandling af ICH er beskedne, er det som kliniker vigtigt at være opmærksom på behandlingsindsatsen som selvstændig prognostisk faktor, hvor en nihilistisk tilgang ofte er en selvpfyldende profeti. Som eksempel herpå er det påvist, at behandling af ICH-patienter på apopleksiafsnit og bevidsthedspåvirkede patienter på neurointensive afsnit forbedrer prognosen [9]. Tilvækst af cerebrale blødninger under AK-behandling bør aggressivt forebygges ved behandling med antidot, dvs. frisk frosset plasma eller den hurtigere substitution med koagulationsfaktorkoncentrat. Blodtryksmonitorering og behandling kan overvejes som forsøg på at forebygge ødemdannelse og recidivblødning. Risikoen for lungeemboli hos den immobiliserede patient skal vurderes og forebygges.

Korrespondance: *Grethe Andersen*, Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: gande@as.aaa.dk

Antaget: 6. august 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.
2. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986;17:1078-83.
3. Fisher C. Pathological observations in hypertensive intracranial hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971;30:536-50.
4. Daviis SM, Broderick J, Hennerici M et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81.
5. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
6. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005;4:662-72.
7. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S et al. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1806-9.
8. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-30.
9. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee: Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:294-316.
10. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-97.