

Aneurismal subaraknoidalblødning

Markus Harboe Olsen¹, Alexander Lilja-Cyron², Søren Bache¹, Vagn Eskesen² & Kirsten Møller¹



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Neuroanæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet
2) Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2019;181:V01190019

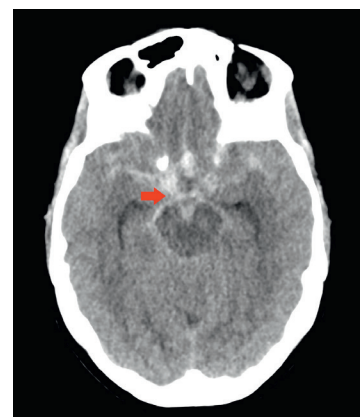
Ved nyopstået svær hovedpine af hidtil ukendt styrke og karakter bør subaraknoidalblødning (SAH) stå øverst på listen over mulige differentialdiagnoser. Med omkring 500 årlige tilfælde i Danmark er SAH årsag til et ud af 20 tilfælde af apopleksi, men rammer personer i alle aldre (medianalder: 56 år; interkvartil spændvidde: 48-64 år) [1, 2]. Arteriel hypertension, rygning og alkoholoverforbrug er vigtige risikofaktorer for SAH [1]. Tilstanden har en formentlig underrapporteret præhospitalsmortalitet på 15% [1] og en hospitalsmortalitet på 18% [3]. Kun en tredjedel af dem, der udskrives i live, vender tilbage til samme funktionsniveau, som de havde før blødningen [4]. Observationelle data fra Danmark viser en medianforsinkelse på 5-6 timer fra primærblødning til overflytning til et neurocenter med mulighed for neuroanæstesiologisk, neurokirurgisk og interventionsradiologisk behandling [2, 5]. Selvom denne forsinkelse er relativt kort, sker overflytningen hos over 10% af patienterne først over et døgn efter ictus [2, 5]. Der er hos denne patientgruppe stor risiko for akut forværring af tilstanden med reblødning [6, 7] og udvikling af hydrocefalus [8]. Da symptomerne på SAH kan være atypiske og føre til lægehenvendelse relativt sent efter ictus, er det essentielt, at læger på akutmodtageafsnit, neurologiske afdelinger og i almen praksis er opmærksomme på sygdommen. Det primære formål med denne gennemgang er at give personale, der er knyttet til disse enheder, en indføring i diagnostik og behandling af SAH i det akutte forløb. Dernæst ønsker vi at skabe overblik over de vigtigste komplikationer og skitsere mulige behandlingstiltag.

KLINISK MISTANKE OG UDREDNING

Patienter, der henvender sig med symptomer på en svær SAH i form af klassisk *thunderclap*-hovedpine (»smæld i hovedet«), bevidsthedssvækkelse og fokale

FIGUR 1

CT-billede af subaraknoidalblødning fra et a. carotis interna-aneurisme. Der ses frisk blod langs (især) højre a. cerebri media og i de basale cisterner (pil).



neurologiske udfald, vil som oftest hurtigt få be- eller afkræftet diagnosen. Hos neurologisk intakte patienter, der får akut hovedpine, er SAH langt fra den hyppigste diagnose, men alligevel bør der foretages en afvejning mellem unødige udredninger (der kan medføre strålebelastning, overflødige indlæggelser og ængstelse) og risikoen for at overse en blødning. Hovedpine ved SAH forekommer i kombination med flere andre symptomer, bl.a. kvalme/opkastning (59-91%), nakkestivhed (61-71%), fotofobi (9%), kortvarigt bevidsthedstab (16-34%) og fokale neurologiske udfald (13%) [9-11]. Den store variation i symptomatologi besværliggør diagnosticeringen af SAH, og med symptomer på tidligere blødning, såkaldt *warning leak*, hos en tiendedel af patienterne er risikoen for, at en SAH overses med den nuværende praksis, ikke ubetydelig [2].

Ved mistanke om SAH udføres der en akut CT uden kontrast af cerebrum (Figur 1). Hvis denne ikke viser blod i subaraknoidalrummet, foretages der lumbalpunktur 12 timer efter formodet ictus med henblik på undersøgelse af cerebrospinalvæsken for nedbrydningsprodukter fra hæmoglobin [8]. Tidligere blev lumbalpunktur visuelt inspiceret for gulfarvning, xantokromi, men nu analyseres prøverne bl.a. for niveauet af bilirubin, oxyhæmoglobin og erythrocytter samt forholdet mellem dem. I tilfælde, hvor SAH bekræftes, foretages der CT-angiografi (CTA), hvor hjernens blodkar visualiseres med henblik på at identificere en blødningskilde, som i 80-85% af tilfældene er et rumpere

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Subaraknoidalblødning er en akut og alvorlig diagnose med betydelig morbiditet og mortalitet.
- ▶ Alvorlige komplikationer skal forebygges og behandles: reblødning (lukning af aneurismet med kirurgisk eller endovaskulær teknik), hydrocefalus (ekstern ventrikeldrænage og evt. ventrikulo-peritoneal shunt) og *delayed cerebral ischaemia* (sikring af oxygenenergi og perfusion samt evt. spasmolyse)
- ▶ Ca. 50% af de overlevende kan efterfølgende klare sig uden hjælp.

aneurisme [8]. CTA har en sensitivitet på 77-97% og en specificitet på 87-100%. Hvis anamnese, CT og den kliniske tilstand taler for aneurismal SAH (aSAH), men CTA er negativ, udføres der som oftest en digital subtraktionsangiografi (DSA), som har den højeste diagnostiske værdi [12]; hvis denne er negativ, og der ikke kun foreligger en perimesencefal blødning, gentages CTA eller DSA efter ca. 14 dage, da et lille aneurisme kan være midlertidigt okkluderet af en trombe på tidspunktet for første angiografi, hvorfor undersøgelsen kan være falsk negativ i den tidlige fase [8]. Den indledende CTA kan udføres på det modtagende sygehus, men som hovedregel vil påvisning af blod i subaraknoidalrummet ved CT eller fund af hæmoglobin-derivater i cerebrospinalvæsken indicere overflytning til et neurocenter, hvor undersøgelsen kan foretages. Mens udredningen pågår, skal patienten forblive indlagt og monitoreres tæt (Figur 2).

OVERFLYTNING TIL ET NEUROCENTER

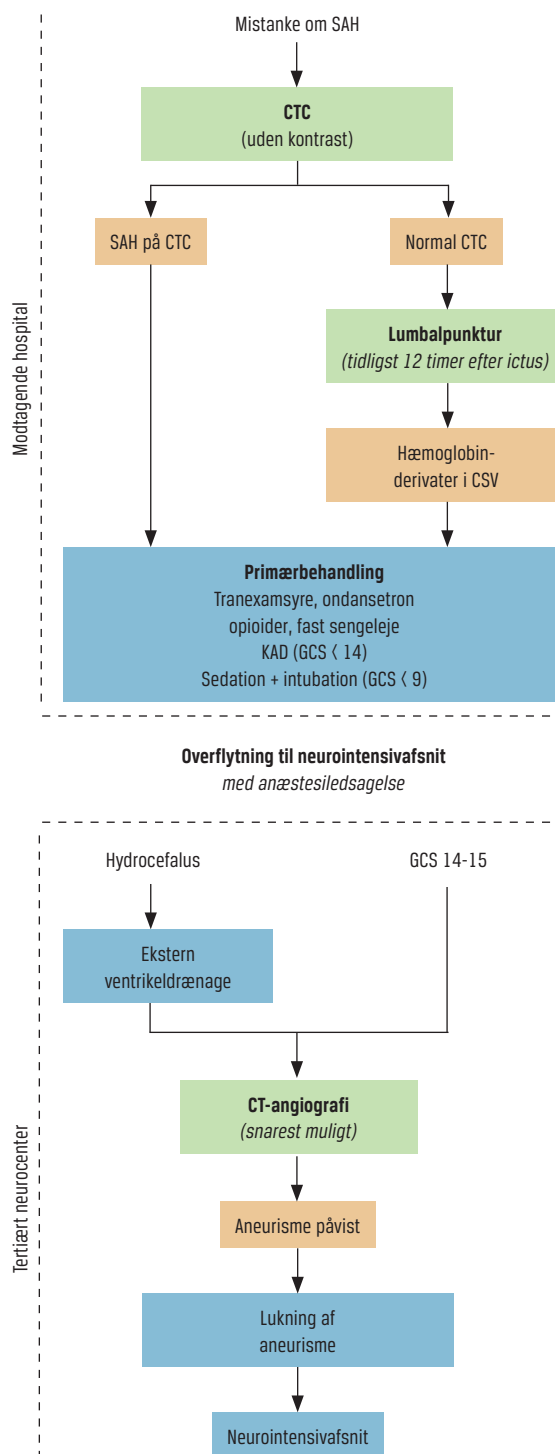
Patienter med en påvist aSAH eller hvor man har be- eller afkræftes på det modtagende hospital, overflyttes som hovedregel til et neurocenter. Uanset sværhedsgraden af aSAH har forsinkelse til højt specialiseret behandling stor betydning for funktionsniveauet senere i forløbet [13]. Eftersom patientpopulationen har høj risiko for akut forværring, anbefales der altid overflytning med kontinuerlig monitorering og intubationsberedskab [8, 14]. Den primære behandling består i bl.a. antiemetika, analgetika og fast sengeleje. Reblødningsrisikoen anbefales i den tidlige fase reduceret med antifibrinolytisk behandling (tranexamsyre 1 g givet intravenøst på diagnosetidspunktet, efter to timer og derefter hver sytten timer i indtil tre døgn efter ictus eller indtil aneurismet er lukket) [6, 9], hvilket nedsætter reblødningsrisikoen fra 10-20% til 5-10% [6].

REBLØDNING OG SIKRING AF BLØDNINGSKILDE

Reblødning er forbundet med dårligere *outcome* inkl. en mortalitet på 40% [7, 8]. De primære tiltag, der reducerer risikoen for reblødning, er antifibrinolytika, blodtryk (BT)-kontrol (systolisk BT < 160 mmHg) og lukning af det rumperede aneurisme [6, 8, 9]. Sidstnævnte foretages så tidligt som muligt og helst inden for 24 timer, hvilket reducerer risikoen for et dårligt *outcome* [15]. Aneurismelukning foretages enten mikrokirurgisk af neurokirurger eller endovaskulært af interventionsradiologer. Mikrokirurgisk behandling udføres via en kraniotomi (hvis placering afhænger af aneurismets placering), hvorigennem der påsættes en clips henover aneurismet udefra, hvilket forhindrer reblødning. Endovaskulær behandling foregår guidet af røntgengennemlysning og kontrastindgift gennem et kateter, der fra insertion i a. femoralis føres frem til

FIGUR 2

Flow chart for udredning og behandling af SAH. I forbindelse med igangsætning af primærbehandling kontaktes den lokale neurokirurgiske vagthavende. Tranexamsyre bør ikke gives, hvis endovaskulær behandling af aneurismet forventes foretaget inden for de følgende seks timer.



CSV = cerebrospinalvæske; CTC = CT af cerebrum; GCS = Glasgow Coma Scale; KAD = kateter à demeure; SAH = subaraknoidalblødning.

aneurismet. Dette kan derefter lukkes indefra vha. forskellige *devices* (*coils*, *stenter*, *woven endobridge devices* og/eller *flow diverters*), afhængig af aneurismets form og placering (**Figur 3**).

I to større, randomiserede, kliniske forsøg har man undersøgt mikrokirurgisk *clipping* over for endovaskulær *coiling*. I ISAT-studiet blev 2.143 patienter med aSAH randomiseret, hvis aneurismet blev skønnet at være lige egnet til begge typer behandling [16]. Undersøgelsen viste en absolut risikoreduktion på 7,4% for død eller plejkrævende tilstand i gruppen, der blev behandlet med *coiling*; efter fem år var mortaliteten dog højere i gruppen, der blev behandlet med *clipping* [17]. I et tiårspølgingsstudie med den britiske del af studiepopulationen (1.644 patienter, 10-18 års opfølgning), blev der fundet en højere forekomst af reblødning fra det behandlede aneurisme i *coil*-gruppen (13 vs. 4) end i *clips*-gruppen, men en lavere mortalitet af alle årsager (17% vs. 21%) i *coil*-gruppen [18]. Det er dog svært at generalisere ud fra studiets resultater, da der primært indgik patienter, der var i god klinisk tilstand med små aneurismer i det anteriore kargebet og kun repræsenterer ca. 20% af aSAH-populationen. Lignende resultater blev fundet i BRAT-studiet med 471 patienter, hvor der i behandlingen af sakkulære aneurismer ikke var forskel i funktionsniveau efter seks år; imidlertid havde den gruppe, der fik foretaget *clipping*, en højere forekomst af komplet aneurismelukning, lavere forekomst af aneurismegendannelse og sjældnere behov for yderligere behandling end *coil*-gruppen [19]. I et nyligt publiceret Cochranereview konkluderede man da også, at behandlingsmodaliteten burde besluttes individuelt ved konference i et neurovaskulært team bestående af både neurokirurger og neuroradiologer [20]. Beslutningen afhænger af faktorer hos både den enkelte patient (f.eks. alder, komorbiditet, samtidig intracerebral hæmoragi, klinisk tilstand og præferencer) og det rumperede aneurisme (f.eks. placering, form og evt. sidegrene). Hos patienter, der er i god klinisk tilstand og har et rumperet aneurisme i

det forreste kargebet, hvor begge behandlinger skønnes at kunne anvendes, anbefales *coiling*, der i denne situation formentlig er forbundet med det bedste *outcome* [20].

HYDROCEFALUS OG EKSTERN VENTRIKELDRÆNAGE

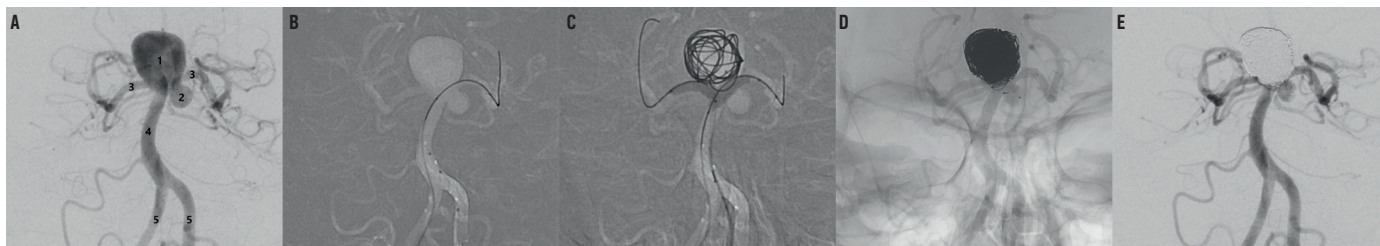
Akut hydrocefalus ses hos 40-50% af patienterne efter aSAH, kan medføre bevidsthedspåvirkning [9] og er ubehandlet forbundet med en høj mortalitet [20]. I det akutte forløb anlægges der derfor ofte et eksternt ventrikeldræn (EVD) hos bevidsthedspåvirkede patienter, der skønnes at have et reelt volumenreducerende potentiale, før der foretages yderligere angiografiske undersøgelser. Til senere vurdering af patientens fortsatte drænagebehov kan to ækvivalente metoder bruges: enten direkte lukning af det eksterne dræn eller gradvis øgning af udløbsmodstanden (drænaftapning) inden en eventuel lukning [9]. Ved begge metoder bruges den kliniske tilstand, bl.a. hovedpine, og evt. intrakranielt trykmåling til vurdering af et evt. permanent drænagebehov. Omkring 13% af patienterne har behov for permanent intern drænage med f.eks. en ventrikulo-peritoneal shunt [21].

DELAYED CEREBRAL ISCHAEMIA OG SPASMOLYSE

Både anlæggelse af EVD og lukning af aneurismet inden for det første døgn medvirker til at minimere risikoen for sekundær hjerneskade som følge af hhv. hydrocefalus og reblødning [9]. I efterforløbet efter aneurismelukningen kan der dog ses en række forstyrrelser i oxygenering, blodtryk, væske- og natriumbalance samt termoregulering, hvilket bedst forebygges, monitoreres og behandles på et neurointensivt afsnit. Hos omkring hver tredje patient opstår der en særlig komplikation, *delayed cerebral ischaemia* (DCI), der fortsat bidrager markant til forværret *outcome* efter aSAH [2, 9]. Tidligere var hypotesen, at karspasm var den primære årsag til DCI; i dag ses DCI i højere grad som et syndrom med multiple årsager, og det er p.t. ikke muligt at forudsige udviklingen og sværheds-

FIGUR 3

Digital subtraktionsangiografi, der illustrerer endovaskulær behandling af subaraknoidalblødning. **A.** Stort basilaristopaneurisme (1) og mindre aneurisme på a. cerebellaris superior (2) samt normal a. cerebri posterior (3), a. basilaris (4) og a. vertebralis (5). **B-D.** Behandling af basilaristopaneurismet ved anlæggelse af *coils*, mens a. cerebellaris superior-aneurismet behandles med såkaldt *woven endobridge device*. **E.** Flowet testes efter endt *coil*-anlæggelse.



graden af tilstanden [2]. DCI kan medføre varige neurologiske udfald og i de sværeste tilfælde udbredte infarkter og død [8, 9]. DCI defineres klinisk som bevidsthedspåvirkning målt som et fald på ≥ 2 point på Glasgow Coma Scale eller et fokalneurologisk udfald, som varer mindst en time og ikke skyldes anden påviselig ætiologi [22]. Disse kliniske kriterier vanskeliggør diagnostik hos og dermed også behandling af sederede patienter. Hvis symptomerne består efter fysiologisk stabilisering (behandling af evt. hypoksi, hypotension og kramper), og CTA viser arteriespasmer i et område af hjernen, der er foreneligt med de neurologiske udfald, forsøges der typisk intraarteriel behandling med spasmolyse og/eller mekanisk karudvidelse. Alternativt kan induceret hypertension forsøges. Disse interventioner tilsigter alle at øge hjernens gennemblødning, men da effekten på *outcome* ikke er påvist i randomiserede studier, og de potentielle skadelige virkninger derfor heller ikke er afklarede, bør de optimalt set kun anvendes protokolleret (Figur 4) [23, 24].

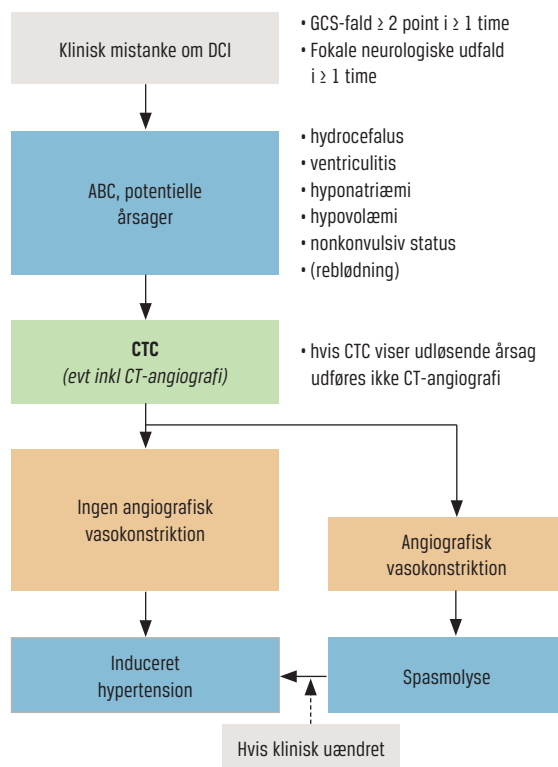
Flere studier inkl. en nyere metaanalyse viser således, at medicinsk intervention, der effektivt reducerer graden af karspasmer, ikke forbedrer det funktionelle *outcome* [25]. Calciumantagonisten nimodipin er til dato den eneste intervention, som er påvist at bedre det kliniske *outcome*, dog uden en tilsvarende effekt på radiologiske karspasmer [9, 26]. Patienter med aSAH får derfor rutinemæssigt nimodipin. DCI forekommer typisk i tidsrummet 7.-10. døgn efter ictus, men kan også ses både tidligere og senere i forløbet, hvorfor nimodipinbehandling anbefales påbegyndt tidligst muligt og fortsat frem til 21. døgn efter ictus.

PROGNOSE

Neurorehabilitering med mobilisering og fysisk træning påbegyndes så tidligt som muligt efter aneurismelukning, gerne allerede på neurointensivafsnittet [27]. Den højt specialiserede behandling kan afsluttes, når aneurismet er lukket, der ikke (længere) er behov for ekstern ventrikeldrænage eller intrakraniell neuromonitorering, og risikoen for DCI vurderes at være ubetydelig. Specialiseringsgraden af den efterfølgende rehabilitering vil typisk afhænge af en konkret individuel vurdering af genoptræningsbehov og -potentiale. Efter endt neurorehabilitering og udskrivelse har omkring 50% af patienterne behov for fast hjælp varierende fra let støtte fra det sociale netværk til fuldtids professionel hjælp. Ud over en højere dødelighed end baggrundsbefolkningens [17] har patienterne ofte psykiatriske og somatiske problemstillinger, f.eks. angst, depression og hypertension [28, 29]. Forløbene kvalitetsmonitoreres i Danmark i Dansk Apopleksiregister, hvor fokus bl.a. er på DCI-profylakse med nimodipinbehandling og tidlig lukning af aneurismet.

FIGUR 4

Forslag til flow chart for behandling af delayed cerebral ischaemia. Modifieret fra Region Hovedstadens forløbsbeskrivelse ved spontan subaraknoidal blødning, 2018.



ABC = airways, breathing and circulation; CTC = CT af cerebrum; DCI = delayed cerebral ischaemia; GCS = Glasgow Coma Score

KONKLUSION

Nyopstået svær hovedpine bør altid rejse mistanke om SAH. Hurtig og korrekt diagnostik og behandling har stor indflydelse på prognosen, men selv i tilfælde, hvor behandlingsforløbet er optimalt, er der risiko for betydelig invaliditet forårsaget af hjernepåvirkningen i tilslutning til ruptur af et cerebralt aneurisme, eller af komplikationer som f.eks. hydrocefalus eller DCI.

SUMMARY

Markus Harboe Olsen, Alexander Lilja-Cyron, Søren Bache, Vagn Eskesen & Kirsten Møller:

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage

Ugeskr Læger 2019;181:V01190019

The purpose of this review is to increase the knowledge about diagnosis and treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH), which is an infrequent and critical condition with a high risk of severe morbidity and mortality. The outcome is improved by correct and efficient diagnosis and early treatment, including aneurysm repair. General practitioners and doctors in the departments for emergency medicine should be aware of the symptoms of aSAH.

KORRESPONDANCE: Markus Harboe Olsen. E-mail: oel@oelfam.com

ANTAGET: 11. juni 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juli 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE et al. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306-18.
- Olsen MH, Orre M, Leisner ACW et al. Delayed cerebral ischaemia (DCI) in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: functional outcome and long-term mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 7. jun 2019 (e-pub ahead of print).
- Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 2015;19:309.
- Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10:349-56.
- Larsen CC, Eskesen V, Hauerberg J et al. Betydelig forskelse i diagnose og akut behandling af subaraknoidalblødning. *Ugeskr Læger* 2010;172:1442.
- Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJE et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD001245.
- Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001;32:1176-80.
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93-112.
- Connolly ES, Rabinstein AA, Chair V et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1711-37.
- Landtblom A-M, Fridriksson S, Boivie J et al. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia* 2002;22:354-60.
- Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:1035.
- Philipp LR, McCracken DJ, McCracken CE et al. Comparison between CTA and digital subtraction angiography in the diagnosis of ruptured aneurysms. *Clin Neurosurg* 2017;80:769-77.
- van Lieshout JH, Bruland I, Fischer I et al. Increased mortality of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med* 2017;35:45-50.
- Kock-Jensen C, Langhorn L, Poulsen S et al. Nationale tværfaglige kliniske retningslinjer for patienter med subaraknoidal blødning (SAH) på aneurismebasis. 2007. http://dnks.dk/fileadmin/dnks/Vejledninger/kliniske_retningslinje_08_nationale.pdf (4. jan 2019).
- Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B et al. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke* 2011;42:1936-45.
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-74.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8:427-33.
- Molyneux AJ, Birks J, Clarke A et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 2015;385:691-7.
- Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG et al. Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2018;128:120-5.
- Lindgren A, Vergouwen MDI, van der Schaaf I et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev* 2018;8:CD003085.
- Paisan GM, Ding D, Starke RM et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predictors and long-term functional outcomes. *Neurosurgery* 2018;83:393-402.
- Vergouwen MDDI, Vermeulen M, van Gijn J et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41:2391-5.
- Veldeman M, Höllig A, Clusmann H et al. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth* 2016;117:17-40.
- Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M et al. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized clinical trial. *Stroke* 2018;49:76-83.
- Etrinan N, Vergouwen MD, Ildigwe D et al. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1443-51.
- Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000277.
- Karic T, Roe C, Nordenmark TH et al. Impact of early mobilization and rehabilitation on global functional outcome one year after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Rehabil Med* 2016;48:676-82.
- Turi E, Conley Y, Stanfill AG. A literature review of psychosocial comorbidities related to working capacity after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs* 2017;49:179-84.
- Edner G, Almqvist H. The Stockholm 20-year follow-up of aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcome. *Neurosurgery* 2007;60:1017-23.