

# Sjálfsprottin heilavefsblæðing

## – yfirlitsgrein

Ólafur Árni Sveinsson læknir<sup>1</sup>, Ingvar H. Ólafsson læknir<sup>2</sup>, Ólafur Kjartansson læknir<sup>3</sup>, Einar Már Valdimarsson læknir<sup>4</sup>

### ÁGRIP

Sjálfsprottin heilavefsblæðing (*spontaneous intracerebral hemorrhage*) er blæðing inn í heilavefinn án þess að um ytri áverka sé að ræða. Milli 10 og 15% allra heilablóðfalla stafa af henni. Árlega veikjast um 30-50 einstaklingar af heilavefsblæðingu á Íslandi. Dánartíðnin er afar há (30 daga dánartíðni er 25-50%). Háþrýstingur er algengasta orsök en ávallt ber að hafa í huga sértækari orsakir, sér í lagi hjá yngra fólki. Ekki hefur verið

sýnt fram á árangur af skurðaðgerðum nema í sérstökum tilvikum eins og stórum blæðingum í litlaheila. Hins vegar er afar mikilvægt að sjúklingar með heilavefsblæðingu séu vistaðir á gjörgæsludeildum eða heilablóðfallseiningum þar sem viðhaft er nákvæmt eftirlit með vökustigi, tauga-einkennum, blóðþrýstingi og vökvábúskap.

### Inngangur

<sup>1</sup>Taugadeild Karólínska sjúkrahússins, Stokkhólmi, Svíþjóð,  
<sup>2</sup>taugaskurðeild,  
<sup>3</sup>röntgendeild,  
<sup>4</sup>taugalækningadeild Landspítala.

**Fyrirspurnir:**  
Ólafur Sveinsson  
olafur.sveinsson  
@karolinska.se

Sjálfsprottin heilavefsblæðing (*spontaneous intracerebral hemorrhage*) er blæðing inn í heilavefinn án ytri áverka. Milli 10 og 15% allra heilablóðfalla stafa af henni.<sup>1</sup> Árlega veikjast um 30-50 einstaklingar af heilavefsblæðingu á Íslandi.<sup>2</sup> Af einstökum gerðum heilablóðfalla er dánartíðni hæst meðal þeirra sem fá heilavefsblæðingu og innanskúmsblæðingu (*subarachnoidal hemorrhage*).<sup>1</sup> Á heimsvísu verða um tvær milljónir einstaklinga fyrir heilavefsblæðingu á hverju ári og þriðjungur þeirra deyr innan eins mánaðar.<sup>3</sup> Fullvíst er talið að tilfelli muni fjölga til muna á næstu áratugum vegna hækkandi aldurs flestra þjóða. Í þessari grein er fjallað um faraldsfræði, áhættuþætti, einkenni, greiningu, meðferð og horfur sjúklinga með sjálfsprottna heilavefsblæðingu.

### Aðferðir

Gerð var leit í PubMed-gagnasafninu. Notuð voru leitarorðin *hemorrhagic stroke*, *cerebral hemorrhage*, *intracerebral hemorrhage*, *primary intracerebral hemorrhage* og *spontaneous intracerebral hemorrhage*. Alls fengust 150.564 (55360, 43503, 45176, 2675, 3852) heimildir í þeirri leit. Áhersla var lögð á greinar sem birst hafa eftir 1985, en í vissum tilvikum leiddi leitin fram mikilvægar eldri heimildir. Eingöngu voru lesin ágríp á ensku og íslensku. Aðeins voru lesnar greinar úr virtum tímaritum sem eru leiðandi í skrifum um taugalækningar, taugaskurðlækningar og gjörgæslumeðferð. Það skilyrði var sett að tímaritin væru ritrýnd. Ágríp af fundum eða veggspjöldum voru ekki skoðuð. Gerðar voru þær kröfur að tilfellaðir yrðu að hafa yfir 50 sjúklinga til að koma til álita. Yfirlitsgreinar í virtum tímaritum voru einnig teknar til greina. Greinar voru valdar út frá mikilvægi og þýðingu fyrir skrif þessarar yfirlitsgreinar. Af ofantöldum fjölda heimilda voru 608 ágríp lesin. Á grunni þeirra voru 135 greinar lesnar og af þeim var efni úr 58 notað í þessa

grein. Sérstök áhersla var lögð á leiðbeiningar amerísku heilablóðfallssamtakanna frá 2010.<sup>5</sup>

### Faraldsfræði

Álykta má að um 30-50 einstaklingar veikist af sjálfsprottni heilavefsblæðingu árlega á Íslandi.<sup>2</sup> Á einu ári, 2007-8, greindust 32 einstaklingar með heilavefsblæðingu á Íslandi.<sup>2</sup> Á Vesturlöndum er nýgengi talið vera um 10-20 tilfelli á hverja 100.000 íbúa.<sup>4</sup> Tíðnin er breytileg eftir kynþáttum. Meðal svarta kynþáttarins er tíðnin allt að tvöföld miðað við þann hvíta.<sup>4,5</sup> Nýgengi heilavefsblæðinga meðal Japana (55 á hverja 100.000 íbúa) er svipað og hjá svarta kynstofninum.<sup>6</sup> Ástæður fyrir þessu hafa ekki verið skýrðar en meira algengi háþrýstings gæti útskýrt þetta að hluta. Tíðni heilavefsblæðinga er heldur hærra meðal karla en kvenna, sérstaklega meðal þeirra sem eru eldri en 55 ára.<sup>7,8</sup> Gagnstætt því sem á við um heiladrep hefur heilavefsblæðingum ekki fækkað síðustu áratugi.<sup>9</sup> Ástæður þessa eru meðal annars hækkandi meðalaldur, en 85 ára einstaklingar hafa tífalt aukna áhættu á heilavefsblæðingu í samanburði við 50 ára einstaklinga, og aukin notkun blóðþynnningarlyfja.<sup>10</sup> Þar á móti hefur meðferð háþrýstings batnað á sama tíma.

### Áhættuþættir og orsakir

#### Háþrýstingur

Fjöldi rannsókna hefur sýnt að háþrýstingur (>140/90mmHg) er langveigamesti áhættuþátturinn fyrir heilablæðingu.<sup>7,11</sup> Algengi háþrýstings meðal sjúklinga með heilavefsblæðingu er á bilinu 40 til 89% eftir rannsóknum. Einstaklingar með háþrýsting eru í fjórfalt til tífalt meiri áhættu.<sup>7,12</sup> Flestar háþrýstingsblæðingar verða í djúphnoðum (*basal ganglia*) heilans

Greinin barst  
25. mars 2013,  
samþykkt til birtingar  
21. ágúst 2013.

Engin hagsmunatengsl  
gefin upp.

**Tafla 1.** Orsakir/áhættuþættir sjálfsprottinnar heilablæðingar.

Langvarandi háþrýstingur
Heilamýildisæðasjúkdómur
Æðamissmíð
Innankúpuæðagúll
Blóðþynningarmeðferð, blóðflöguhemjandi meðferð
Segaleysandi meðferð
Meðfædd blæðingarhneigð
Örvandi lyf og eiturlyfjanotkun
Áfengisnotkun
Heilæxli
Stökkasegi ( <i>Sinus venous thrombosis</i> )
Moyamoya-sjúkdómur
Æðabólgur

(mynd 1), þær eru einnig algengar í stúku (*thalamus*), brú (*pons*) og litla heila.

Langvinnur háþrýstingur hefur í för með sér fibríndrep (*fibrinoid necrosis*) og fituglæruhrörnun (*lipohyalinosis*) sem leiðir til hrörnunar í miðlagi (*tunica media*) veggja slagæðanna. Í kjölfar þessarar hrörnunar geta myndast smáæðagúlar (*microaneurysm*) sem geta rofnað og valdið blæðingu. Það sem styður enn frekar að háþrýstingur sé mikilvæg orsök sjálfsprottinnar heilablæðingar er að fjöldi rannsókna hefur sýnt með ábyggilegum hætti að lækun blóðþrýstings dregur úr líkum á sjúkdómnum.<sup>13</sup> Í einni rannsókn minnkaði hætta á blæðingum um 46% hjá einstaklingum með háþrýsting sem fengu hefðbundna meðferð.

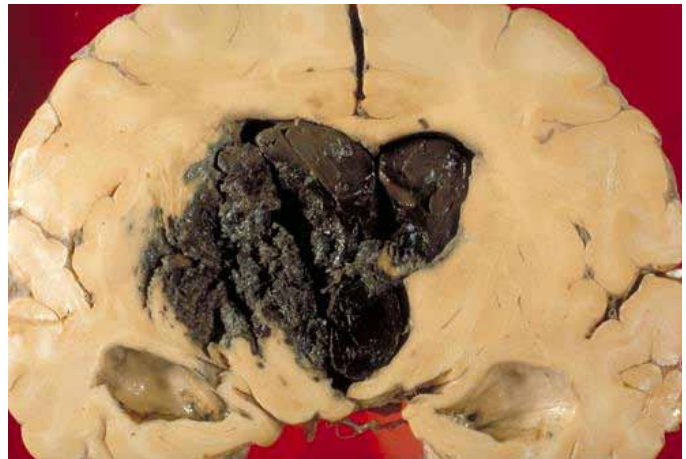
#### Heilæðamýlildissjúkdómur (*cerebral amyloid angiopathy*)

Heilæðamýlildissjúkdómur (*amyloid angiopathy*) einkennist af útfellingum mýlildis (*amyloid*) í smáar og meðalstórar slagæðar heilabarkar og heilahimna. Mýlildisútfellingarnar valda skemmdum á miðlagi og úthjúp æðanna (*adventitia*) sem leiða til veikingar og víkkunar slagæðanna. Þar myndast æðagúlar og þar verða blæðingarnar.<sup>14</sup>

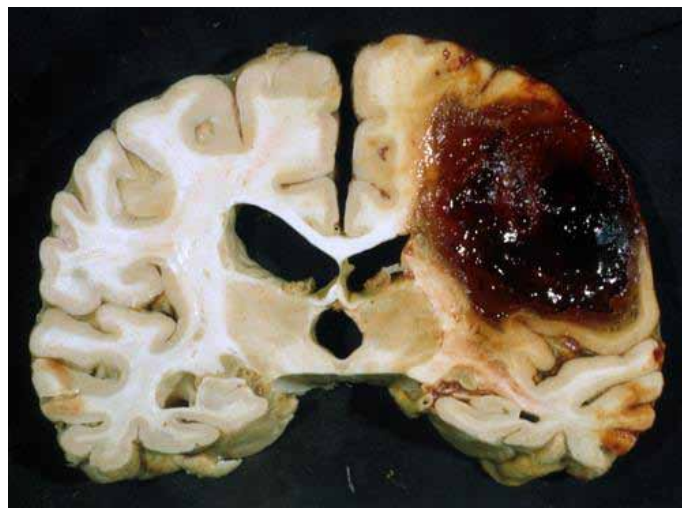
Heilæðamýlildissjúkdómur er talin algengasta orsök heilavefsblæðinga hjá þeim sem komnir eru yfir sjötugt. Dæmigerð staðsetning slíkra blæðinga er eitthvert af blöðum (*lobus*) heilans (sjá mynd 2).

#### Íslensk arfgeng heilablæðing

Íslensk arfgeng heilablæðing, sem á ensku kallast *Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis, Icelandic type* (HCHWA-I) og er einnig þekkt sem *Hereditary Cystatin C Amyloid Angiopathy* (HCCAA), er mjög sjaldgæfur sjúkdómur.<sup>15</sup> Hann erfist ríkjandi og ókynbundið og veldur heilablæðingu hjá ungu fólki.<sup>15</sup> Sjúkdómsins er fyrst getið í doktorsritgerð Árna Árnasonar héraðslæknis frá árinu 1935.<sup>15</sup> Á sjöunda áratug síðustu aldar var ljósi varpað á meinafræðilega gerð sjúkdómsins. Vefjafræðilegar rannsóknir staðfestu mýlildissjúkdóm í heilæðum. Erfðagallinn sem er orsök þessa illvíga sjúkdóms fannst nokkru síðar. Í ljós kom stökkbreyting í erfðavísi fyrir próteinið cystatin C. Stökkbreytingin veldur því að ein af 120 amínósýrum próteinsins er önnur en hjá heilbrigðum. Uppsöfnun gallaða próteinsins í veggjum slagæða heilans getur leitt til myndunar örsmárra æðagúla (*microaneurysm*)



**Mynd 1.** Blæðing í djúphnóð af völdum háþrýstings, blætt hefur inn í heilahólfin. Birt með leyfi neuropathologyweb.org.



**Mynd 2.** Heilablæðing vegna heilæðamýlildissjúkdóms. Birt með leyfi neuropathologyweb.org.

sem valda blæðingum ef þeir rofna. Meðallífslíkur þeirra sem bera stökkbreytta genið eru um 30 ár. Um það bil einn einstaklingur verður fyrir sinni fyrstu heilavefsblæðingu á hverju ári á Íslandi vegna HCCAA. Engin meðferð er til við sjúkdómnum.

#### Æðamissmíð

Æðamissmíðar eru ein helsta ástæða heilavefsblæðinga í yngri aldurshópum. Einnig er vert að leita æðamissmíða hjá þeim sem ekki hafa háþrýsting og þegar blæðingarstaðurinn er óvenjulegur.<sup>16</sup> Dæmi um æðamissmíðar eru æðaflækjur (*arteriovenous malformations*) og hvernuæðæxli (*hemangiomas*).

#### Blæðingartruflanir

Hefðbundin blóðþynningarmeðferð (warfarín) tífoldar hættuna á heilavefsblæðingu og veldur um 10% sjálfsprottinna heilavefsblæðinga. Aðrir þættir sem auka enn frekar blæðingarhættu hjá þeim sem eru á blóðþynningarmeðferð eru: hár aldur, háþrýstingur, saga um heilablóðþurrð, miklar hvítaefnisbreytingar á myndrannsóknnum og INR yfir 3,0.<sup>17,18</sup> Síðasti þátturinn skiptir afar miklu máli. Við INR-gildi yfir 3,0 eykst tíðni blæðinga til muna. Blæðingar af völdum blóðþynningarlyfja eru yfirleitt stærri en

aðrar blæðingar og hafa í för með sér verri horfur. Dánartíðnin er allt að 65%. Notkun aspiríns virðist tvöfalda blæðingarhættu.<sup>19</sup> Sú áhættuaukning er þó mun minni en fylgir warfarínmeðferð.

Blæðingarhætta er tiltölulega lítil þegar segaleysandi meðferð við hjartadrep (0,5-0,7%) er gefin. Segaleysandi meðferð við heiladrep fylgir hins vegar 6-7% blæðingartíðni.<sup>20,21</sup> Mest er hættan hjá sjúklingum með stór drep sem þegar eru komin í ljós á tölvusneið-myndarannsókn þegar hefja skal meðferð.

Meðfædd blæðingarhneigð er sjaldgæf en þó vel þekkt ástæða heilavefsblæðingar. Dæmi um slíkt er blæðarasjúkdómur (*hemophilia*). Þeir sem blæða eru flestir ungir og dánartíðni afar há (um 65%). Ónæmisbundin blóðflagnafæðarpurpuri (*immune thrombocytopenic purpura*) er önnur þekkt ástæða. Á þetta sérstaklega við þegar fjöldi blóðflagna fer undir 10.000/ $\mu$ L. Á sama hátt getur bráðahvítblæði valdið blæðingu vegna blóðflögufæðar.<sup>22</sup>

#### Heilavefsblæðing vegna inntöku örvandi lyfja

Örvandi lyf (*sympathomimetics*) á borð við amfetamín, efidrín og kókaín geta valdið heilavefsblæðingu. Blæðingar eru algengastar í hvíta efninu undir heilaberkinum. Tímabundin mikil hækkan blóðþrýstings, oftast innan nokkurra klukkustunda frá inntöku efnisins, er talin vera hlutaðeigandi orsök. Undir þessum kringumstæðum hafa myndrannsóknir af slagæðum sýnt þrengingar. Slíkt útlit æða getur vakið grun um æðabólgu sem þó eru ekki til staðar í þessu samhengi. Æðasamdráttur af völdum efnanna er talinn skýra þrengingarnar. Æðaprengingarnar ganga gjarnan yfir af sjálfu sér en einnig hafa barksterar verið notaðir, en gagnsemi þeirra hefur ekki verið sannreind.<sup>23,24</sup> Hafa ber í huga að í stöku tilfellum getur æðamissmíð auk inntöku örvandi efnis legið að baki blæðingu og því er mikilvægt að útiloka slíkt. Inntaka örvandi efna getur einnig valdið heiladrep.

#### Heilaæxli

Blæðing í heilaæxli er tiltölulega sjaldgæf en þó vel þekkt orsök heilavefsblæðinga. Sumar tegundir æxla blæða fremur en aðrar. Dæmi um slík æxli eru: *glioblastoma multiforme*, meinvörp frá sortuæxli, *choriocarcinoma*, nýrna krabbameini og lungnaæxli. Það sem gefur vísbendingar um blæðingu í æxli er í fyrsta lagi ef myndrannsóknir sýna fleiri fyrirferðir en blæðinguna. Í öðru lagi ef óvenju mikill bjúgur er í kringum blæðinguna (mynd 3). Í þriðja lagi ef hringlaga upptaka skuggaefnis sést í jöðrum blæðingarinnar og í fjórða lagi ef staðsetning blæðingarinnar er óvenjuleg. Við greiningaróvissu er segulóm skoðun kjörannsókn í þessum tilfellum.

#### Aðrir áhættuþættir

Rannsóknir hafa gefið vísbendingu um að áfengisnotkun auki hættuna á heilavefsblæðingu.<sup>12,25,26</sup> Þetta á einkum við um mikla og langvarandi misnotkun.<sup>27</sup> Áfengið er talið auka blæðingarhættuna annars vegar í gegnum áhrif sín á storkukerfið og hins vegar með beinum niðurbrotsáhrifum á veggj slagæða heilans.<sup>28</sup> Rannsóknir hafa einnig sýnt að reykingar eru áhættuþáttur fyrir blæðingu,<sup>12</sup> þó ekki eins öflugur og háþrýstingur. Athyglisvert er að lágt kólesteról hefur verið tengt aukinni hættu á heilavefsblæðingu.<sup>10</sup> Ástæðan er ekki þekkt en hugsanlega hefur kólesteról styrkjandi áhrif á æðavegginn og dregur úr hættu á rofi. Sykursýki er veikur áhættuþáttur.<sup>29</sup> Einnig er heiladrep áhættuþáttur. Hjá 10% þeirra sem verða fyrir heiladrep blæðir inn í drep. Þó.



**Mynd 3.** Tölvusneiðmynd án skuggaefnis sýnir ferska blæðingu í hnakkaðlaði vinstra megin. Í kringum blæðinguna má sjá bjúg sem vekur grun um meinvarp. Reyndist hér um meinvarp frá nýrnaæxli að ræða.

#### Klínísk einkenni

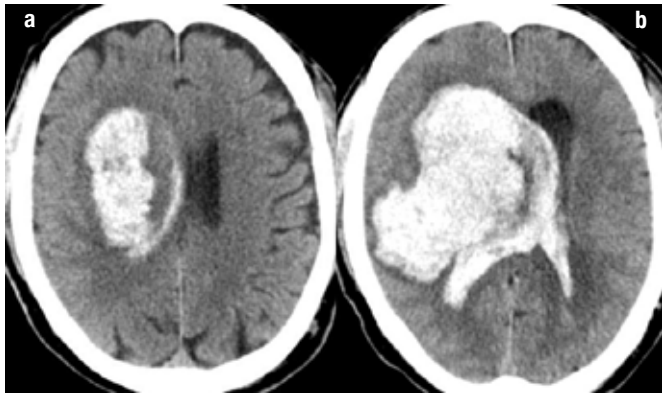
Klínísk einkenni heilavefsblæðingar ákvarðast af staðsetningu blæðingarinnar og geta auk þess mótast af hækkuðum innankúpuþrýstingi. Ekki er hægt með nokkurri vissu að greina klínískt milli heilablóðþurrðar og heilavefsblæðingar. Aðgreining krefst myndrannsóknar. Blæðingum fylgir oftast höfuðverkur, ógleði og uppköst ásamt meðvitundarskerðingu.

#### Meðvitundarminnkun

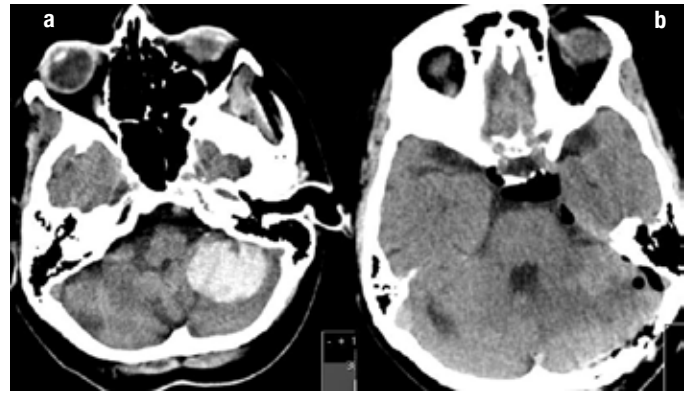
Hjá um fjórðungi sjúklinga sem eru vakandi í upphafi skerðist meðvitundin á fyrsta sólarhringnum.<sup>30</sup> Sérstaklega á þetta við um sjúklinga með stóra blæðingu og þegar blæðir inn í heilahólfin.<sup>30</sup> Stækkun blæðingarinnar er algengasta ástæðan fyrir versnandi klínisku ástandi fyrstu klukkustundirnar. Frekari versnun síðar er yfirleitt vegna bjúgmyndunar. Stærstu blæðingunum fylgir skert meðvitund vegna aukins innankúpuþrýstings og þrýstings á stúkuna, heilastofninn og dreifina (*reticular activating system*).<sup>31</sup> Áður var talið að blæðing stöðvaðist samstundist vegna storkunar og þrýstings frá aðliggjandi heilavef. Endurteknar tölvusneiðmyndarannsóknir hafa sýnt að sumar blæðingar stækka eftir upphaf veikinda (mynd 4).<sup>32,33</sup> Það á við um 40% blæðinga á fyrstu klukkustundunum.<sup>34</sup> Er það talið stafa af því að áfram seytlar frá upphaflega æðarrofinu. Einnig geta nálægar æðar brostið undan þrýstingi. Mjög hár blóðþrýstingur getur stuðlað að slíkri þróun.<sup>35</sup>

#### Krampar og flogaveiki

Tíðni krampa er hærri hjá sjúklingum með heilavefsblæðingu en þeim sem veikjast af heilablóðþurrð.<sup>36</sup> Hættan á tilurð flogaveiki er mest fyrsta árið, um 8%. Hættan er mest ef blæðingin nær að skadda heilabörkinn.<sup>36</sup> Flogaköstin geta bæði verið staðbundin (*focal*) og alflog.



**Mynd 4 a og b.** Sýnir hvornig blæðing í djúphnoð getur stækkað á nokkrum klukkustundum með tilheyrandi vörnun á klínísku ástandi sjúklings.



**Mynd 5 a** sýnir blæðingu í vinstri litla heila. **Mynd b** er gerð eftir aðgerð þar sem nánast allt blóðið hefur verið fjarlægð. Eftir aðgerðina má sjá litlar loftbólur á aðgerðar-svæðinu (svartir deplar).

### Einkenni eftir staðsetningu blæðingar

*Blæðing í djúphnoð (basal ganglia) og stúku (thalamus)*

Algengustu blæðingarstaðir eru í gráhyði (*putamen*) (35%), stúku (10-15%) og rófukjarna (*nucleus caudatus*) (5-7%). Blæðingarnar eru yfirleitt af völdum háþrýstings. Einkennin eru oftast lömum og skyntap í gagnstæðri hlið líkamans. Höfuðverkur, ógleði og uppköst eru algeng. Þegar blæðir í stúku er skyntuflunin áberandi mikil og felur í sér tap á öllum gerðum skyns í gagnstæðum líkamshelmingi.<sup>37</sup> Málstol er algengt eftir blæðingu í vinstri stúku. Þegar hægri stúka á í hlut sjást gjarnan einkenni á borð við gaumstol og skert sjúkdómsinnisæi.

*Heilablaðsblæðing (lobar bleeding)*

Um fjórðungur allra heilavefsblæðinga verður í heilablaði (mynd 2). Algeng einkenni eru hreyfi- eða skyntuflun í gagnstæðum líkamshelmingi ásamt sjónsviðsskerðingu. Málstol fylgir oft blæðingu í vinstri heilahvel en gaumstol þegar blæðingin er hægra megin. Krampar verða hjá fjórðungi sjúklinga. Dá eða verulega skert meðvitund er sjaldgæf vegna þess að blæðingin liggur grunnt í heilanum. Dánartíðnin er lægri en við djúpar blæðingar. Háþrýstingur er ekki algengasta orsök heilablaðsblæðingar. Því getur verið nauðsynlegt að leita annarra skýringa, svo sem heila-æðamyílildissjúkdóms, æðamissmíða eða æxla.

*Blæðing í litla heila*

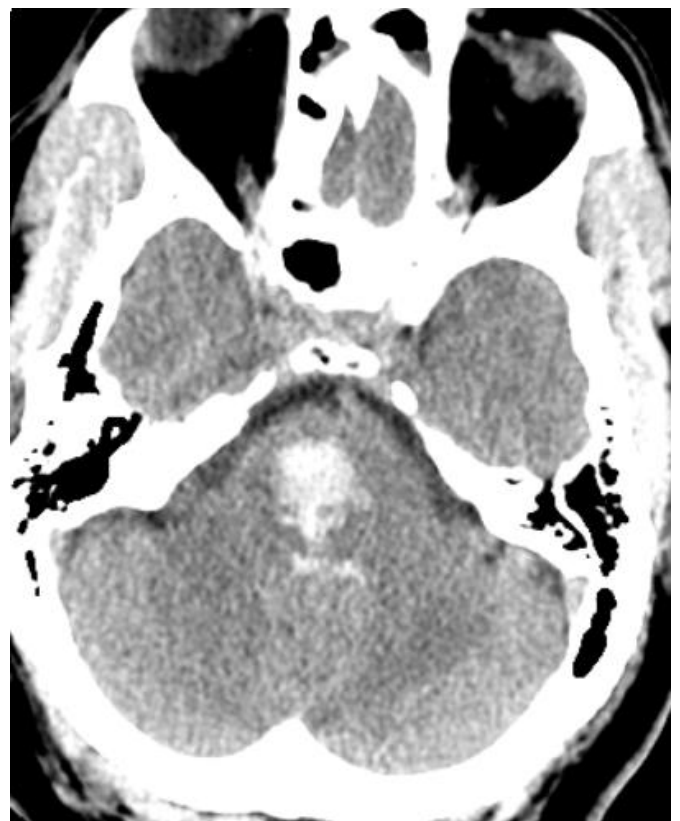
Um 5-10% heilablaðinga verða í litla heila (mynd 5). Upphafseinkenni koma skyndilega með ósamhæfingu útlíma (*ataxia*) annarrar hliðarinnar, jafnvægistruflun og augntini (*nystagnus*). Höfuðverkur, ógleði og uppköst eru algeng einkenni og hnakkastífn kemur fyrir.

Einkenni blæðingar í litla heila geta þróast hratt frá mjög vægum einkennum yfir í lífshættulegt ástand með þverrandi meðvitund vegna þrýstings á heilastofn og vegna vatnshöfuðs. Slík þróun einkenna á sér yfirleitt stað á fyrstu sólarhringunum. Hér getur skurðaðgerð bjargað lífi eins og rætt verður síðar.

*Heilastofnsblæðing*

Sjúklingar með heilastofnsblæðingu hafa oft svokölluð krossuð einkenni. Annars vegar einkenni frá heilataugum þeim megin sem blæðingin er og lömunareinkenni í útlímum gagnstæðrar hliðar.

Blæðing í brúna (*pons*) er algengust heilastofnsblæðinga og stendur fyrir 6% allra heilablaðinga (mynd 6). Stærri blæðingar



**Mynd 6.** Tölvusneiðmynd án skuggaefnis sýnir blæðingu í brú (*pons*) sem er 2 cm í stærsta þvermál.

valda dái, ferlömum, sjáöldur verða afar þröng með litla sem enga ljóssvörun, truflun verður á öndun og púls hraður. Við minni blæðingar eru einkennin vægari og horfurnar betri.

Sjálfsprottin blæðing í miðheila (*mesencephalon*) er afar sjaldgæf. Oftast er blæðing þar framhald blæðingar ofan frá stúkunnni eða neðan frá brúnni. Ef blæðingin er upprunnin í miðheilanum er orsökina gjarnan æðamissmíð eða þá að blæðingarhneigð er til staðar. Svokallað heilkenni Webers getur komið fram, sem lýsir sér í lömum þriðju heilataugar sömu megin og blæðingin, og lömun útlíma gagnstæðrar hliðar.

Blæðing í mænukylfu er enn sjaldgæfari en miðheilablaðing. Algengustu einkennin eru jafnvægistruflun, ósamhæfing útlíma, augntin, Horners heilkenni, kyngingarörðugleikar og tungu-

lömun. Einkenni frá löngum brautum, svo sem lömun útlíma og skyntruflun, eru yfirleitt til staðar. Blæðingu í heilastofni fylgja almennt slæmar horfur.

### Myndrannsóknir

Til að greina á milli blæðingar í heila og blóðþurrðar er myndrannsókn ávallt nauðsynleg. Tölvusneiðmynd sýnir strax við upphaf einkenna hvort blæðing hefur átt sér stað. Hægt er að reikna út stærð blæðingar og meta þrýstíáhrif hennar.<sup>38</sup> Við lestur myndrannsóknar er mikilvægt að gera sér grein fyrir staðsetningu og stærð blæðingar, hvort blóð sé í heilahólfum og hvort merki sjáist um vatnshöfuð. Með segulómrannsókn er hægt að meta öll ofangreind atriði. Ef tölvusneiðmyndarannsókn af slagæðum er framkvæmd fljótlega (á fyrstu klukkustundunum) sést svokallað *spot sign* í um 40% tilfella (mynd 7). Teiknið stafar af leka skuggaefnis út í umlykjandi heilavef. Það er því því sterkur áhættuþáttur fyrir stækkun blæðingarinnar.<sup>39</sup>

Ef grunur vaknar um æðagúl, æðamissmíð eða æðabólgur ætti að framkvæma æðamyndatöku í bráðafasa. Stundum getur verið nauðsynlegt að endurtaka æðamyndatöku eftir nokkrar vikur. Sérstaklega þarf að vera á varðbergi þegar um yngri sjúklinga er að ræða og þá sem ekki hafa sögu um háþrýsting. Í rannsókn þar sem æðamyndir voru teknar af sjúklingum 45 ára og yngri með eðlilegan blóðþrýsting, komu í ljós sértækar orsakir blæðinga hjá helmingi tilfella.<sup>40</sup> Slíkar niðurstöður voru afar fátíðar hjá eldri sjúklingum með háþrýsting. Því ættu þeir sem eru yngri en 45 ára og ekki hafa venjubundna ástæðu blæðingar, að gangast undir æðamyndatöku. Ef grunur er um að æxli liggi að baki blæðingunni er mælt með því að framkvæma segulómskoðun. Óháð orsök blæðingarinnar er ráðlegt að framkvæma myndatöku eftir þrjár til fjórar vikur til að ganga úr skugga um að blæðingin hafi frásogast með eðlilegum hætti og ekki séu merki um vatnshöfuð.

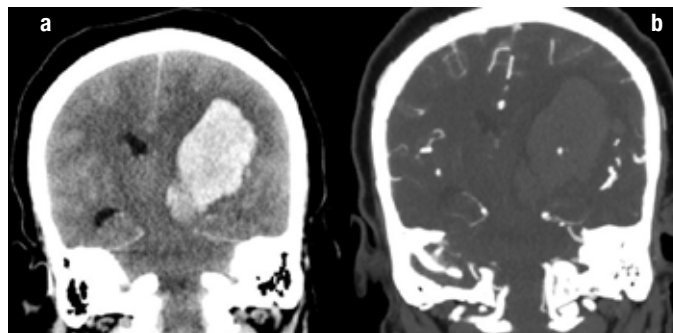
### Meðferð

Vegna þess hve alvarlegar heilavefsblæðingar eru ættu allir sjúklingar að vistast þar sem hægt er að viðhafa nákvæmt eftirlit með ástandi þeirra fyrstu sólarhringana. Heppilegastar eru svokallaðar heilablóðfallseiningar (*stroke units*), sem hafa leitt til lækkunar dánartíðni hjá þessum hópi.<sup>541</sup> Fylgjast þarf grannt með vökustigi, taugaeinkennum, blóðþrýstingi og vökvabúskap.

#### Blóðþrýstings- og vökvameðferð

Verulega hækkaður blóðþrýstingur er algengur eftir heilavefsblæðingu og getur aukið hættu á stækkun blæðingar og þar með verri horfum.<sup>542</sup> Snögga blóðþrýstingslækkun ber að varast því hún getur valdið því að klínískt ástand og horfur versna. Rannsóknir hafa sýnt að vel stýrð lækkun blóðþrýstings veldur ekki skaða.<sup>43</sup> Blóðþrýstingsviðmið geta verið nokkuð mismunandi en flestir fallast á að halda beri slagbilþrýstingi (*systolic pressure*) undir 180 mmHg, jafnvel undir 160 mmHg.<sup>5</sup>

Mikilvægt er að fylgjast vel með vökvabúskap þessara sjúklinga og gildir það um alla sjúklinga með heilablóðfall. Reynslan hefur sýnt að stór hluti þessa hóps hefur orðið fyrir vökvatapi þegar kemur að innlögn á legudeild.



**Mynd 7.** Tölvusneiðmynd án skuggaefnis (mynd a) sýnir blæðingu í vinstra heilahveli. TS æðamyndataka eftir skuggaefnisgjöf í æð (mynd b) sýnir spot sign í miðri blæðingunni sem er merki um skuggaefnisleka úr æð sem er sterkur áhættuþáttur fyrir stækkun blæðingarinnar.

#### Meðferð krampa

Ef flogaköst verða í bráðaveikindunum verða þau á allra fyrstu sólarhringunum.<sup>44-45</sup> Mikilvægt er að meðhöndla köstin strax því krampar geta hækkað innankúpuþrýsting og gert sjúkdómsástandið verra. Í bráðaveikindunum er fenýtóin gjarnan notað, þar sem fljótlegt er að ná upp virkum styrk lyfsins í blóði. Meðferðinni má hætta ef fleiri köst hafa ekki átt sér stað mánuði síðar. Sjúklingar sem fá endurtekin flogaköst fyrstu vikurnar eftir upphaf veikinda eru líklegri til að þróa með sér flogaveiki.<sup>46</sup> Ekki er mælt með fyrirbyggjandi lyfjameðferð gegn krömpum við heilavefsblæðingu.<sup>5</sup>

#### Meðferð blæðingar vegna blóðþynningar

Venja er að gefa sjúklingum á warfarín-meðferð sem hljóta heilablæðingu 10-20 mg af K-vítamíni í æð. Sú meðferð virkar hins vegar ekki strax. Flestir mæla auk þess með própromeínsamstæðuþykki (*prothrombin complex concentrate*), sem heftir samstundis blóðþynnandi áhrif warfaríns.<sup>547</sup> Sjúklingar sem hafa fengið heilavefsblæðingu ættu ekki að fara aftur á blóðþynningu nema í undantekningartilfellum vegna verulegrar hættu á endurblæðingu. Taka verður einstaklingsbundna afstöðu til sjúklinga á blóðflöguhamlandi meðferð sem verða fyrir heilavefsblæðingu þegar þeir hafa náð sér eftir bráðaveikindin. Meðal einstaklinga á blóðflöguhamlandi meðferð sem fengið hafa heilavefsblæðingu má gera ráð fyrir einni viðbótarblæðingu á hverja 1000 einstaklinga á tveggja ára tímabili.

#### Lyfjameðferð

Ýmis lyfjameðferð hefur verið reynd við heilavefsblæðingum, án árangurs. Vonir voru bundnar við rFVIIa (*Activated recombinant factor VII*) sem virtist sýna árangur í fyrstu rannsóknum en reyndist síðar ekki koma að gagni.<sup>48</sup> Aukin segamyndun var slík að hún vó upp áhrif lyfsins til stöðvunar heilablæðingar. Sterameðferð er gagnslaus við heilavefsblæðingu.<sup>5</sup>

#### Meðferð blóðs í heilahólfum

Blæðingu í heilahólf fylgir aukin dánartíðni.<sup>49</sup> Blóðið getur hækkað innankúpuþrýsting vegna tregðu á fráflæði mænuvökva úr heilahólfum sem síðar getur leitt til myndunar vatnshöfuðs.<sup>50</sup> Ísetning fráflæðisleggs í heilahólf getur létt á þrýstingi. Nokkuð algengt er að leggirnir stíflist. Sýnt hefur verið fram á að stífluna má losa með gjöf segaleysandi efnis í legginn.<sup>5</sup> Í þessum tilvikum

er mikilvægt að fylgjast náið með hugsanlegri þróun vatnshöfuðs í bráða- og síðfasa.

#### Skurðaðgerð

Lengi var talið að skurðaðgerð til brottnáms blæðingar hefði hagstæð áhrif á bata með því að lækka innankúpuþrýsting og þrýsting á aðliggjandi heilavef. Fjöldi rannsókna á síðustu árum bendir ekki til gagnsemi skurðaðgerðar ofan hnykiltjalds nema í undantekningartilfellum.<sup>51</sup> Slík aðgerð á rétt á sér þegar stór blæðing liggur grunnt undir höfuðkúpubeini.<sup>52</sup> Skurðaðgerð vegna blæðingar í litla heila getur aftur á móti bjargað lífi. Það á einkum við ef blæðingin er stærri en 3 cm í þvermál og veldur þrýstingi á heilastofninn og/eða orsakar vatnshöfuð (sjá mynd 5).<sup>53-54</sup> Í slíkum tilfellum er afar mikilvægt að fylgjast grannt með klínísku ástandi og grípa inn í áður en heilastofnseinkenni og skerðing meðvitundar nær að þróast.

#### Horfur

Samkvæmt erlendum rannsóknum er dánartíðnin fyrstu 6 mánuðina eftir heilavefsblæðingu á milli 23 og 58%.<sup>55</sup> Af þeim sem lifa er stór hópur sem nær sér vel. Eru það yfirleitt einstaklingar með smærri blæðingar. Lækkað meðvitundarstig við innlögn á sjúkrahús, stórt rúmmál blæðingar, hár aldur og blæðing inn í heilahólfín eru þekktir þættir sem spá fyrir um slæmar horfur.<sup>55</sup> Endurbæling verður í um 10-14% tilfella yfir lengri tíma.<sup>56</sup> Hér er ekki átt við stækkun blæðingarinnar á fyrstu klukkustundunum. Hættan á endurbælingu minnkar með tímanum.

#### Framtíðarhorfur

Ekki hefur náðst sami árangur í meðferð heilavefsblæðinga og í meðferð heilablóðþurrðar á síðustu áratugum. Töluverðar rannsóknir eiga sér stað í því skyni að bæta meðferðarárangur. INTERACT 2 er stór fjölþjóðleg rannsókn sem miðar að því að

finna heppilegustu blóðþrýstingsmörkin. Nýlegar niðurstöður úr þeirri rannsókn sýndu að óhætt er að lækka slagbilsþrýsting að 140 mmHg samanborið við hefðbundnar leiðbeiningar þar sem lægstu mörk eru 180 mmHg. Hafði þessi aukna blóðþrýsting-lækkun heldur betri útkomu í för með sér í heildina séð, en þó ekki hvað líkur á dauða eða alvarlegri fötlun varðaði.<sup>57</sup> Lengi óttuðust menn að lækkun blóðþrýstings gæti valdið heilablóðþurrð í kringum sjálfa blæðinguna. Slík hefur ekki verið raunin í rannsóknum. STICH II er stór rannsókn þar sem könnuð er gagnsemi skurðaðgerða á blæðingum sem liggja grunnt undir höfuðkúpubeini ofan hnykiltjalds. Rannsóknir fara fram á svokölluðu *minimally invasive surgery*. Þeirri aðferð fylgir minni skaði á umlykjandi heilbrigðum vef. Þar gefst tækifæri til að draga út blóð og einnig til að gefa staðbundna segaleysandi meðferð til að leysa upp storknað blóð. Virðist þessi aðferð lofa góðu.<sup>58</sup> Eins og getið var að framan hafði gjöf rFVIIa (*Activated recombinant factor VII*) sýnt vissan árangur en aukin segamyndun vó upp jákvæð áhrif lyfsins. SPOTLIGHT er rannsókn þar sem kannaður er árangur rFVIIa hjá einstaklingum sem hafa *spot sign* á tölvusneiðmynd snemma í sjúkdómsferlinu, sem er tákn um virka blæðingu. Niðurstöður liggja ekki fyrir. Fleiri storkulyf eru til rannsóknar.

#### Samantekt

Sjálfsprottin heilavefsblæðing veldur um 10-15% allra heilablóðfalla. Um 30-50 einstaklingar veikjast árlega á Íslandi. Dánartíðnin er afar há. Háþrýstingur er algengasta orsök en ávallt ber að leita eftir sértækum orsökum, sér í lagi hjá yngra fólki.

Skurðaðgerðir hafa ekki sýnt fram á árangur nema í undantekningartilvikum eins og við stórum blæðingum í litla heila. Hins vegar er afar mikilvægt að sjúklingar með heilavefsblæðingu séu vistaðir á gjörgæsludeildum eða heilablóðfallseiningum eftir því sem við á, þar sem viðhaft er nákvæmt eftirlit með vökustigi, taugaeinkennum, blóðþrýstingi og vökvabúskap.

## ENGLISH SUMMARY

### Spontaneous intracerebral haemorrhage –review

Sveinsson O<sup>1</sup>, Olafsson IH<sup>2</sup>, Kjartansson O<sup>3</sup>, Valdimarsson EM<sup>4</sup>

Spontaneous intracerebral hemorrhage occurs when a blood vessel within the brain parenchyma ruptures without a near related trauma. It is the second most common form of stroke, accounting for approximately 10% to 15% of new strokes. The 30 day mortality is very high (25-50%). Hypertension is the most common cause. Unfortunately, surgery has not

proven to be helpful except in certain exceptions such as in large cerebellar hemorrhage. Nonetheless, it is very important that patients with ICH are admitted to an intensive care or a stroke unit with close surveillance of consciousness, focal neurologic symptoms, blood pressure and fluid balance.

**Keywords:** Spontaneous intracerebral hemorrhage, hypertension, cerebral amyloid angiopathy, raised intracranial pressure.

**Correspondence:** Olafur Sveinsson, [olafur.sveinsson@karolinska.se](mailto:olafur.sveinsson@karolinska.se)

<sup>1</sup>Department of Neurology Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden, <sup>2</sup>Department of neurosurgery, University Hospital of Iceland, Reykjavík, Iceland, <sup>3</sup>Department of radiology, University Hospital of Iceland, Reykjavík, Iceland, <sup>4</sup>Department of neurology, University Hospital of Iceland, Reykjavík, Iceland.

## Heimildir

- Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke* 1999; 30: 905-15.
- Hilmarsson A, Kjartansson O, Olafsson E. Incidence of first stroke. A population study in Iceland. *Stroke*; 44: 1714-5.
- Steiner T, Petersson J, Al-Shahi Salman R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European research priorities for intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 409-19.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326: 733-6.
- Morgenstern LB, Hemphill JC III, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES III, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29.
- Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, et al. Clinicoepidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke* 1987; 18: 402-6.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-5.
- Giroud M, Gras P, Chadan N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, et al. Cerebral hemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 595-8.
- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167-76.
- Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14: 300-6.
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078-83.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne risk factor study group. *Hypertension* 1998; 31: 1223-9.
- Maeda A, Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Hayakawa M, Miyatake T. Computer-assisted three-dimensional image analysis of cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1993; 24: 1857-64.
- Palsdottir A, Snorraddottir A, Thorsteinsson L. Hereditary Cystatin C Amyloid Angiopathy: Genetic, Clinical, and Pathological Aspects. *Brain Pathol* 2006; 16: 55-9.
- Schutz H, Bodeker RH, Damian M, Krack P, Dorndorf W. Age-related spontaneous intracerebral hematoma in a German community. *Stroke* 1990; 21: 1412-8.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl 3): 287S-310S.
- Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30: 565-72.
- Norrving B. Cerebral Hemorrhage. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J (ed). *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Vol. 2. Blackwell Science USA 1998: Chapter 105: 1447-73.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico II (GISSI-2), and the international study group. *N Engl J Med* 1994; 327: 1-6.
- Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Singh V, Lawton MT. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus* 2003; 15: E3.
- Harrington H, Heller HA, Dawson D, Caplan L, Rumbaugh C. Intracerebral hemorrhage and oral amphetamine. *Arch Neurol* 1983; 40: 503.
- Levine SR, Brust JC, Futrell N, Ho KL, Blake D, Millikan CH, et al. Cerebrovascular complications of the use of the crack form of alkaloid cocaine. *N Engl J Med* 1990; 323: 699.
- Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 20: 1611-26.
- Gorelick PB, Kelly MA. Alcohol as a risk factor for stroke. *Heart Dis Stroke* 1992; 1: 255-8.
- Monforte R, Estruch R, Graus F, Nicolas JM, Urbano-Marquez A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. *Stroke* 1990; 21: 1529-32.
- Klatzky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke* 1989; 20: 741-6.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
- Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1994; 44: 1379-84.
- Andrews BT, Chiles BW, Olsen WL, Pitts LH. The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brain-stem compression and on clinical outcome. *J Neurosurg* 1988; 69: 518-22.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
- Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783-7.
- Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2012; 11: 101-18.
- Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-5.
- Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1997; 315: 1582-7.
- Kumral E, Kocaer T, Ertubey NO, Kumral K. Thalamic hemorrhage: a prospective study of 100 patients. *Stroke* 1995; 26: 964-70.
- Zimmerman RD, Maldjian JA, Brun NC, Horvath B, Skolnick BE. Radiologic estimation of hematoma volume in intracerebral hemorrhage trial by CT scan. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 666-70.
- Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Oleinik A, Brouwers HB, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and a poor outcome among survivors. *Stroke* 2010; 41: 54Y60.
- Zhu XL, Chan MSY, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997; 28: 1406-9.
- Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001; 29: 635-40.
- Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure an acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18-24.
- Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. Pharmacological reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 965-71.
- Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, Lantos G, Portenoy RK. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology* 1988; 38: 1363-5.
- Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60: 1441-6.
- Cervoni L, Artico M, Salvati M, Bristot R, Franco C, Delfini R. Epileptic seizures in intracerebral hemorrhage: a clinical and prognostic study of 55 cases. *Neurosurg Rev* 1994; 17: 185-8.
- Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reverse: a perspective the national clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 622-31.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringner MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
- Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 617-21.
- Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31: 841-7.
- Hankey GJ. Evacuation of intracerebral hematoma is likely to be beneficial-against. *Stroke* 2003; 34: 1568-9.
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, 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.
- Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. *Neurosurg Rev* 1991; 14: 191-4.
- Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, Nakamura H, Watanabe Y, Yamaura A. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage-surgical or conservative management? *Neurosurgery* 1994; 34: 246-50.
- Broderick JP, Brott TG, Dulzner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987-93.56)
- Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1995; 23: 950-4.
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 20; 368: 2355-65.
- Morgan T, Zuccarello M, Nrayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the Minimally Invasive Surgery plus rtPA for Intracerebral Haemorrhage Evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2008; 105: 147-51.

