

Spontan intracerebral blødning

Sammendrag

Bakgrunn. Intracerebral blødning er en alvorlig årsak til hjerneslag. Denne oversiktsartikkelen er ment å oppdatere leger om tilstanden.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på sentrale artikler publisert i de senere år, identifisert via søk i PubMed med utgangspunkt i søkeordet «intracerebral hemorrhage», samt egen klinisk erfaring.

Resultater og fortolkning. Intracerebral blødning rammer hvert år om lag 1 000 personer i Norge. Hypertensjon er den viktigste risikofaktor. Diagnosen stilles ved CT caput. Nesten halvparten dør i løpet av den første måneden etter blødningen, mange i løpet av de første to døgn. Etter seks måneder er det bare om lag 20 % som lever og ikke har behov for hjelp. Behandlingen består i tiltak mot forhøyet intrakranielt trykk, i utvalgte tilfeller nevrokirurgisk evakuering av hematomet. Det siste gjelder særlig ved lillehjerneblødning. Rekombinant aktivert faktor VII gitt innen tre timer for å stanse blødningen kan bli et viktig tilskudd til behandling i akutt fase. Pasienter under 45 år, pasienter uten kjent hypertensjon og pasienter med lobær blødning og tegn til klinisk forverring bør utredes med tanke på tilgrunnliggende arteriovenøs malformasjon eller aneurisme. Nevrointensiv behandling kan bedre resultatene, og behandling av tilstanden bør optimalt finne sted i slik intensivenhet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1020

Rolf Salvesen

rolf.salvesen@nlsh.no
Nevrologisk avdeling
Nordlandssykehuset
8092 Bodø
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Tor Ingebrigtsen

Helse Nord RHF
og
Nevrokirurgisk avdeling
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Spontan intracerebral blødning er en alvorlig tilstand som utgjør ca. 10 % av alle hjerne­slag. Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over tilstanden, med vekt på forekomst og risikofaktorer, årsaker, diagnostikk, forløp og prognose, forebygging og behandling.

Materiale og metode

Denne oversikten er basert på sentrale artikler publisert i de senere år, identifisert via søk i PubMed med utgangspunkt i søkeordet «intracerebral hemorrhage», samt egen klinisk erfaring.

Forekomst og risikofaktorer

Insidensen av spontan intracerebral blødning er i den vestlige verden 12–28/100 000 (1, 2), økende med alderen. Menn rammes litt hyppigere enn kvinner (1). Hypertensjon femdobler risikoen (3). Medikamentell behandling av hypertensjon reduserer risikoen betydelig (4). Lavt nivå av serum-kolesterol og overforbruk av alkohol er sannsynligvis også assosiert med økt risiko for hjerneblødning (5).

Årsaker

Det er vanlig å klassifisere hypertensjon både som en risikofaktor for og som en årsak til hjerneblødning. De vanligste lokalisasjoner er i striatum (særlig putamen), thalamus, pons og cerebellum (fig 1) (6). Man antar at blødninger i disse områder som regel skyldes ruptur av små arterioler, på basis av degenerative forandringer indusert av hypertensjon (6). Risikoen for residivblødning er klart korrelert til blodtrykk; 10 % per år ved diastolisk blodtrykk > 90 mm Hg og < 1,5 % per år ved diastolisk blodtrykk < 70 mm Hg (7).

Den nest hyppigste årsak er cerebral amyloid angiopati, som forårsaker såkalte lobære blødninger subkortikalt (8). Disse skyldes ruptur av små og mellomstore arterier i cortex og pia mater, med nedslag av amyloid materiale i karveggen. Amyloid angiopati ses oftest hos dem over 70 år. Lobære blødninger har en høy residivfrekvens, > 10 % per år (9).

I sjeldnere tilfeller kan blødningen knyttes til radiologisk påvisbare anomalier i blodkar. Det kan være arteriovenøse malformasjoner, aneurismer, kavernøse eller venøse angiomer og vaskulitter.

Arteriovenøse malformasjoner

Disse består i unormale karøster der blod shuntet direkte fra arterie til vene uten å gå veien om kapillarnettet, slik at det dannes en fistel. De kan være lokalisert både nær cortex og dypt i hvit substans, og blødning fra en slik malformasjon rammer typisk pasienter under 40 år (10). Man har estimert den årlige blødningsrisikoen fra en arteriovenøs malformasjon til 2–4 % (10). Blødning fra en slik er assosiert med lavere morbiditet enn intracerebral blødning av annen årsak (11).

Aneurismer

Aneurismer som sprekker gir typisk subaraknoidalblødning, men kan også rumpere inn i hjerneparenkymet. Mistanke om dette bør vekkes når blødninger har kontakt med eller ligger nær arterier i hjernen, for eksempel ved lokalisasjon i fissura Sylvii nær a. cerebri media, eller i fissura interhemisphaerica nær a. cerebri anterior. Faren for

Hovedbudskap

- Intracerebral blødning rammer hvert år ca. 1 000 personer i Norge
- Det kliniske bildet domineres av fokale nevrologiske utfall, hodepine og eventuelt redusert bevissthetsnivå
- Nesten halvparten dør den første måneden, og bare 20 % er uavhengig av hjelp fra andre etter seks måneder
- Behandlingen tar sikte på å redusere forhøyet intrakranielt trykk, eventuelt ved kirurgisk evakuering av hematomet, samt vurdering av medikamentelle tiltak for å stoppe blødningen

ny blødning er meget stor. Aneurisme på en tilførende arterie til en arteriovenøs malformasjon er ikke helt uvanlig og kan være en krevende terapeutisk utfordring (12).

Kavernøse angiomer

Kavernøse angiomer er strukturer som består av kapillarliknende blodkar og bindevev, og er et relativt vanlig funn ved MR cerebrum. De anses som nokså benigne lesjoner som sjelden blør. Når et slikt «kavernom» imidlertid først har gitt opphav til en blødning, er faren for ny blødning angitt til over 4 % per år (13).

Venøse angiomer

Venøse angiomer, som består av abnormt dilaterte små vener som ses som strekliknende lesjoner ved MR, har meget lav blødningsrisiko, i praksis forsvinnende liten. Terapeutiske tiltak er ikke indisert (14).

Vaskulitter

Vaskulitter gir oftere infarkt enn blødning, men kan en sjelden gang forårsake ruptur av små arterier på bakgrunn av intens inflammasjon.

Hemoragisk infarkt

Dette kan noen ganger være en differensialdiagnose til primær intracerebral blødning ved tolking av CT-undersøkelse.

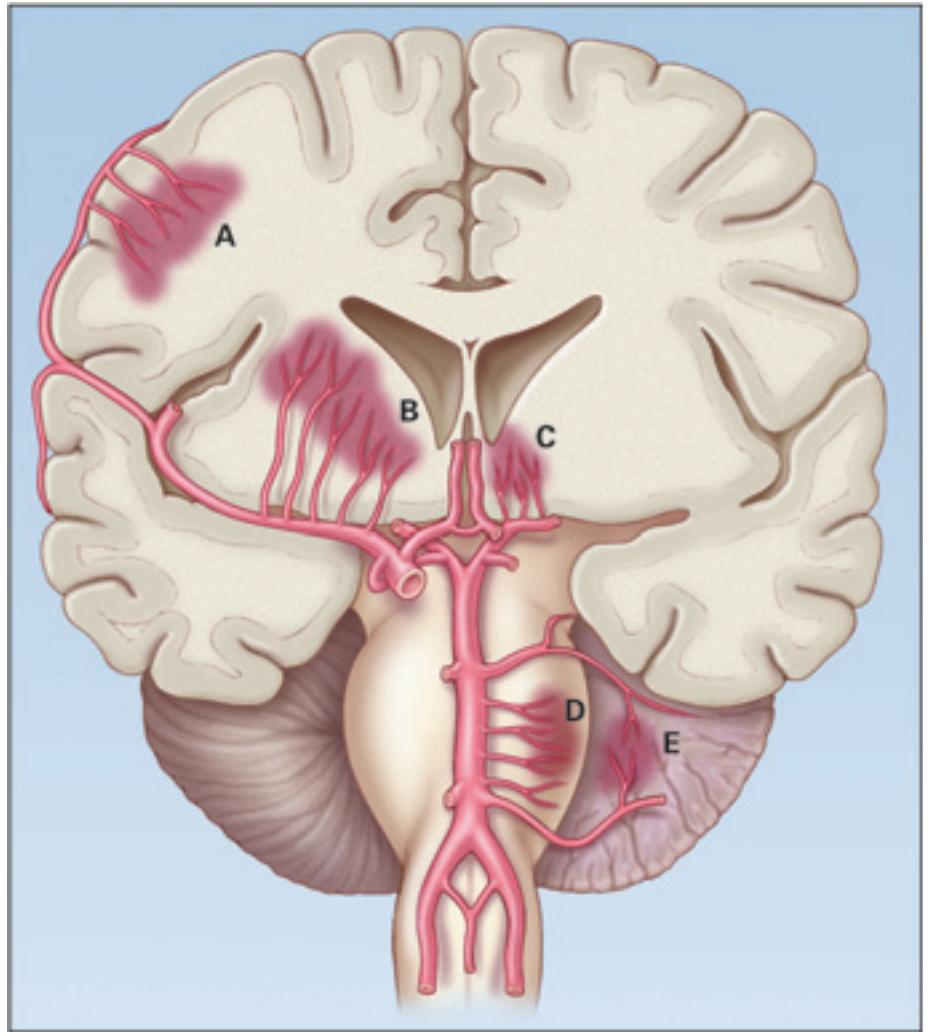
Diagnostikk

Blødning i putamen, thalamus og pons gir ofte akutt innsettende kontralaterale sensorimotoriske utfall som gjerne progredierer gjennom de første timene. Lobære blødninger gir gjerne kortikale symptomer som afasi, apraksi eller andre kognitive utfall, avhengig av lokalisasjon.

Krampeanfallet er sjeldent (6–7 %) og indikerer lobær blødning. Cerebellære blødninger kan forårsake akutt innsettende svimmelhet, kvalme og brekninger, med raskt innsettende bevissthetsreduksjon grunnet trykk mot nærliggende vitale strukturer i medulla oblongata.

Hodepine er et sentralt symptom ved ca. 40 % av alle intracerebrale blødninger (15). Halvparten av pasienter med supratentoriell blødning har brekninger, mens dette er uvanlig ved infarkter med denne lokalisasjonen. Ved infratentorielle slag er brekninger vanlig ved både blødning og infarkt. Nakkestivhet er vanlig ved intraventriculær blødning. Ca. 15 % av intracerebrale blødninger inntrer under søvn (16).

Redusert bevissthetsnivå tidlig i forløpet opptrer ofte, det er uvanlig ved iskemisk slag. De fleste har et betydelig forhøyet blodtrykk i akuttfasen. Hele 60 % av pasientene har progredierende symptomer, og denne tidlige progredieringen skyldes ofte pågående blødning, med økning av hematomet gjennom de første timene (17). Denne relativt nye erkjennelse kan ha stor betydning for den akutte medisinske behandling.



Figur 1 Skjematisert koronarsnitt av hjernen med fremstilling av de vanligste lokaliseringsstedene for intracerebral blødning. Figuren illustrerer at de fleste intracerebrale blødninger skyldes ruptur av perforante arterier. A: lobær, B: striatal, C: talamisk, D: pontin, E: cerebellær. Fra Qureshi og medarbeidere (6) med tillatelse fra New England Journal of Medicine. © 2007 Massachusetts Medical Society

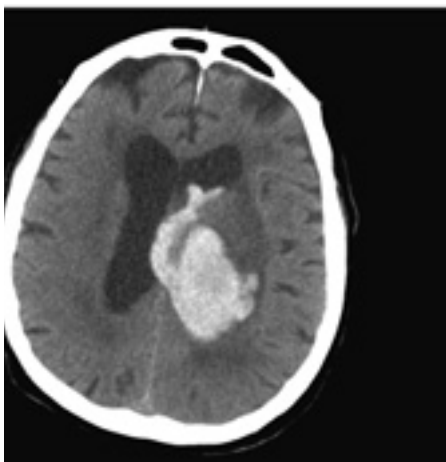
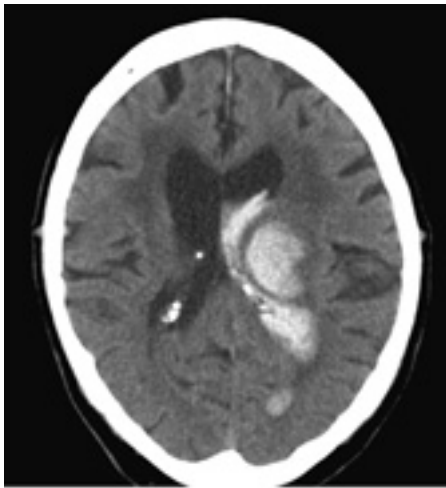
CT caput

Til tross for at infarkt og blødning fremtrer forskjellig, er det ikke mulig å skille disse to tilstandene fra hverandre med sikkerhet uten bildediagnostikk. CT caput er det primære valg og bør utføres umiddelbart etter hospitalisering. Videre er det ofte uklart om det dreier seg om en spontan eller en traumatisk blødning, eksempelvis etter fall. CT gir informasjon om lokalisasjon og omfang av blødningen, om det er intraventriculært blod og dermed fare for utvikling av hydrocephalus eller om det er fare for herniering under falx eller gjennom tentorialåpningen. CT med kontrast og nøyaktig samme snittføring som uten kontrast, gjerne supplert med CT-angiografi, kan gi informasjon om blødningskilde som arteriovenøs malformasjon eller aneurisme, og bør utføres på vid indikasjon.

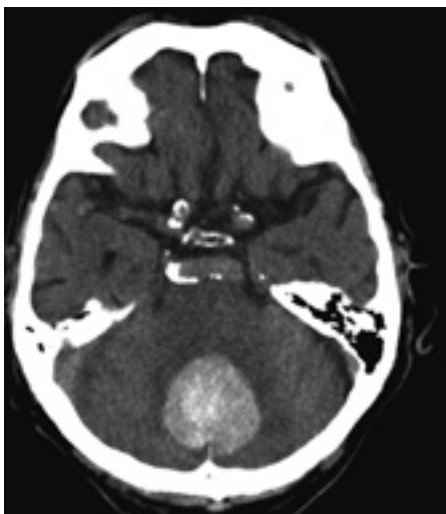
Cerebral angiografi

En prospektiv undersøkelse av 206 personer med intracerebral blødning kartlagt med cerebral angiografi viste at det ved isolert

intraventriculær blødning ble påvist spesifikk blødningskilde hos 65 % (18). Blødningskilde ble videre påvist hos 50 % av dem < 45 år, uavhengig av lokalisasjon, og hos 44 % av pasienter uten kjent hypertensjon. Ved alder > 45 år og kjent hypertensjon fant man derimot bare blødningskilde hos 10 % av pasienter med lobært hematom og ikke hos noen med annen lokalisasjon. Stroke Council of the American Heart Association anbefaler at man hos alle < 45 år, hos alle med ren intraventriculær blødning og hos alle uten kjent hypertensjon bør vurdere kartlegging med angiografi (19). For pasienter > 45 år med kjent hypertensjon kan angiografi være aktuelt ved lobær blødning, men anbefales ikke ved annen blødningslokalisasjon (19). I de senere år har CT-angiografi (CTA) og MR-angiografi (MRA) i stor grad overtatt for konvensjonell cerebral angiografi. I tillegg til at de nyere teknikkene eliminerer risikoen for tromboemboliske komplikasjoner, har MR den fordel at man også kan påvise kavernøse (og venøse) angiomer.



Figur 2 CT caput tatt henholdsvis tre timer og ni timer etter debut av symptomer hos 82 år gammel mann med akutt innsettende høyresidig hemiparese. Figuren illustrerer klar økning i hematometets størrelse mellom de to tidspunktene. Foto Radiologisk avdeling, Nordlandssykehuset, Bodø



Figur 3 CT-undersøkelse av 77 år gammel pasient med cerebellær blødning. 4. ventrikkel er helt komprimert, det er et begynnende ødem rundt hematomet og det er sannsynligvis trykk mot hjernestammen. Det kan derfor være indikasjon for å fjerne hematomet. Foto Radiologisk avdeling, Nordlandssykehuset, Bodø

Supplerende undersøkelser

Øvrig utredning bør bestå i EKG og røntgen thorax med tanke på tegn til hypertensjon i form av venstre ventrikkel-hypertrofi og ev. forstørret hjerte. Videre anbefaler Stroke Council of the American Heart Association at det utføres enkle blodprøver for å avdekke eventuell generell blødningstendens – telling av leukocytter og blodplater, hemoglobin, INR og APTT (aktivert partiell tromboplastintid (cefotest)) samt elektrolytter (19). Hjerte- og lungefunksjon er sentralt i vurderingen av om intensivbehandling inklusive eventuell nevrokirurgisk intervensjon er gjennomførbart. Noen pasienter bør ut fra en klinisk helhetsvurdering, som inkluderer komorbiditet og alder, neppe utsettes for belastende intensivbehandling.

Forløp og prognose

Tidligere trodde man at intracerebral blødning var en øyeblikksbegivenhet der blødningen fant sted i løpet av minutter og nesten umiddelbart stoppet grunnet koagulasjon og mottrykk fra omgivende hjernevev. Vi vet nå at bortimot 40% av hematometene der den første CT-undersøkelsen utføres innen tre timer etter symptomdebut ekspanderer i løpet av de første timene (17) (fig 2). Antakelig skyldes dette en kombinasjon av fortsatt blødning fra det rumperte kar og mekanisk skade av omgivende kar, noe som fører til blødninger også fra disse (20). CT-angiografi viser at kontrast akkumuleres ekstravasalt i hematomet hos nesten halvparten av dem som undersøkes innen seks timer etter symptomdebut. Slik lekkasje er assosiert med økt vekst av hematomet og økt dødelighet (21). Erkjennelsen av at blødningen ofte fortsetter i flere timer etter debuten kan ha stor betydning for moderne behandling av hjerneblødning.

De første døgn utvikles ødem i det umiddelbart omgivende hjernevev, dels grunnet frigjøring av osmotisk aktive serumproteiner fra hematomet, dels grunnet skade av blod-hjerne-barrieren (22). Dette ødemet varer fra noen dager til et par uker. Som en følge av disse mekanismene vil omtrent hver fjerde pasient vise tegn til klinisk forverring i løpet av det første døgnet og ytterligere noen flere de nærmeste døgn (23).

Intracerebral blødning er en alvorlig tilstand – 35–50% av pasientene dør i løpet av den første måneden, halvparten av disse i løpet av de første to døgn (24). Etter et halvt år er bare ca. 20% blitt så bra at de er uavhengige av hjelp fra andre (24). De viktigste prediktive faktorer for tidlig død er redusert bevissthetsnivå og stort volum på blødningen. I en pasientserie døde over 90% av dem med Glasgow Coma Scale (GCS) < 9 og blødningsvolum > 60 ml innen en måned, mot 17% av dem med GCS > 8 og < 30 ml blod (25). Blødningsvolum kan estimeres ved formelen $A \times B \times C$ dividert med 2, der A er blødningsens største diameter, B er diameteren vinkelrett på A og C er antall snitt med synlig blod multiplisert med snittykkelse (25).

Forebygging

Behandling av hypertensjon er det mest effektive tiltak for å redusere morbiditet og mortalitet forårsaket av intracerebral blødning (19). Nøye kontroll av pasienter som behandles med warfarin er viktig – de fleste hjerneblødninger assosiert med denne behandlingen finner sted når INR er > 3 (26). Redusert bruk av narkotika (kokain, amfetamin og ecstasy) og redusert overforbruk av alkohol vil også minske risikoen for hjerneblødning (19).

Behandling

Den viktigste tidlige prediktor for klinisk resultat er blødningsvolum (25). Målet med den tidlige medisinske behandling bør derfor være å stanse blødningen, begrense skadelig masseeffekt/reducere forhøyet intrakranielt trykk og optimalisere perfusjon og oksygenering av hjernen. I tillegg kommer spesifikke tiltak ved intraventrikulær blødning.

Stanse blødningen

Økning av hematomet de første timene skyldes persisterende blødning eller reblødning fra det rumperte kar samt sekundære blødninger i periferien av det koagulerede hematomet (27). I tidlig fase er det derfor aktuelt å gi midler som medfører hemostase. Traneksamsyre 1 g intravenøst i repriser og rekombinant aktivert faktor VII (rFVIIa) er aktuelle midler. Faktor VII er en viktig naturlig hemostaseinitiator, og rFVIIa er derfor utprøvd i en randomisert intervensjonsstudie, publisert i 2005, med svært oppmuntrende resultat (28). Volumet av blødningen økte med 29% (8,7 ml) i gruppen som fikk placebo, men bare med 11% (2,9 ml) i gruppen som fikk 160 µg rFVIIa innen tre timer etter symptomdebut ($p = 0,02$). 30-dagersmortaliteten var 29% i placebogruppen, mot 18% i gruppen som fikk rFVIIa ($p = 0,02$). Mens 69% av pasientene som fikk placebo var døde eller alvorlig funksjonshemmet (mRS 4–6) etter 90 dager, gjaldt dette 53% i gruppen som fikk rFVIIa ($p = 0,004$). En ulempe var tromboemboliske komplikasjoner; 7%, mot 2% i placebogruppen.

Behandling med rFVIIa innen tre timer etter debut kan redusere både hematometets volum – og dermed mortaliteten – og gi et bedre klinisk resultat hos signifikant flere pasienter. Midlet er svært kostbart og kan gi tromboemboliske komplikasjoner (29). En fase 3-studie der man skal inkludere 675 pasienter pågår. Dersom denne bekrefter de positive resultatene, bør det gjennomføres kostnad-nytte-analyser før behandlingen eventuelt tas i bruk rutinemessig.

Begrense skadelig masseeffekt/reducere forhøyet intrakranielt trykk

I to randomiserte studier med deksametason versus placebo er det dokumentert manglende nytte av steroider – den ene viste dessuten at det var økt fare for infeksjoner. Korti-

kosteroider har derfor ingen plass i behandlingen av intracerebral blødning (19). Det samme gjelder glyserol. Osmoterapi med mannitol har ingen plass i profylakse (19), men bør benyttes ved truende transtentoriell herniering som et tiltak i påvente av kirurgisk behandling. Anbefalt dose er mannitol 20% 0,5 g/kg hver 4. time. I denne ekstreme situasjon med truende herniering bør man også gi sedasjon med propofol og intubere og hyperventilere pasienten for å redusere det intrakraniale trykket via vasokonstriksjon. Slik aggressiv behandling bedrer langtidsresultatet når det anvendes på denne begrensede indikasjon (30). Behandling i nevrointensivhet gir redusert dødelighet (31). Slike enheter er etablert i våre naboland (32). I dag behandles disse pasientene oftest i generelle intensivavdelinger. Spørsmålet om spesialiserte nevrointensivavdelinger har også en økonomisk side og må ses i sammenheng med størrelsen på pasientgrunnet i regionen.

Nytten av kirurgisk evakuering av supratentorielle hematomer er omstridt. Randomiserte studier med kraniotomi versus beste medisinske behandling har ikke vist gevinst av kirurgisk intervensjon (33). I ikke-randomiserte pasientserier er det som regel heller ikke vist nytte av kirurgi. Stuporøse eller komatøse pasienter kan i enkelte situasjoner opereres på vital indikasjon, selv om hovedregelen er at man avstår fra kirurgi ved alvorlig bevissthetsredusering – GCS < 5. Små hematomer (< 10 ml) eller hematomer med minimale nevrologiske utfall ekspekteres. Tidlig kirurgisk evakuering av hematoma, innen fire timer etter debut, kan innebære økt dødelighet grunnet tidlig reblødning (34). Kirurgisk evakuering anbefales derimot ved cerebellar blødning, grunnet faren for trykk mot vitale strukturer i hjernestammen, noe som kan ha fatale konsekvenser (fig 3), ved blødning med assosiert arteriovenøs malformasjon eller aneurisme, som bør behandles for å forebygge nye blødninger, og kanskje hos unge pasienter med moderat eller stor lobær blødning og tegn til klinisk forverring (19).

Optimalisere perfusjon og oksygenering av hjernen

Nesten alle pasienter med intracerebral blødning har høyt blodtrykk i akuttfasen, og håndtering av dette er omstridt. De fleste av disse har kronisk hypertensjon og dermed en høyreforskutt trykk-volum-kurve for cerebral autoregulering. Dette innebærer at dersom man senker blodtrykket medikamentelt, kan det gi redusert cerebral perfusjon allerede ved verdier som tolereres godt av normotensive. Altfor aggressiv senking av høyt blodtrykk i akuttfasen kan derfor indusere et så lavt perfusjonstrykk at hjerneskaden forverres. Mot dette synspunkt må man balansere faren for ny blødning ved et høyt intravaskulært trykk mot den rumperte karveggen. Amerikanske retningslinjer an-

befaler nitroprussid ved systolisk blodtrykk > 230 mm Hg eller diastolisk blodtrykk > 140 mm Hg målt to ganger med fem minutters mellomrom (19). Ved systolisk blodtrykk < 180 mm Hg og diastolisk blodtrykk < 105 mm Hg anbefales det å vente. Ved verdier mellom disse målt to ganger med 20 minutters mellomrom anbefales labetalol eller enalapril. Ved systolisk blodtrykk < 90 mm Hg bør det gis intravenøs væske og deretter ev. pressor (dopamin/noradrenalin) (19). En sterk økning av blodtrykket hos en pasient med høyt intrakranielt trykk kan være ledd i den såkalte Cushing-refleksen, der hjernen forsøker å redde seg selv ved å skru opp blodtrykket. Da er behandlingen umiddelbare kirurgiske tiltak for å redusere det intrakraniale trykket, ikke medikamentell reduksjon av blodtrykket.

For øvrig bør man gi intravenøs væske med tanke på normovolemi, tilstrebe normale elektrolyttverdier og normal temperatur samt sikre ventilasjon og oksygenering. Krampeanfallet må behandles med antiepileptika, gjerne Pro-Epanutin i metningsdose 15 mg FNE/kg satt langsomt intravenøst. Dersom krampeanfallet bare har opptrådt på blødningstidspunktet og ikke senere, kan man overveie seponering etter en måned. Krampeanfallet mer enn to uker etter blødningen indiserer langvarig antiepileptisk behandling.

Tiltak ved intraventrikulær blødning

Stor intraventrikulær blodmengde er assosiert med høy dødelighet, noe som skyldes at koagulert intraventrikulært blod hemmer den normale strømmen av cerebrospinalvæske. I tillegg vil blodprodukter kunne gi tilstopping av araknoidale granulasjoner. Dette kan føre til utvikling av hydrocephalus. Ekstern drenering av cerebrospinalvæske med ventrikkelkateter er derfor aktuelt. Intraventrikulær administrering av urokinase eller vevspasminogenaktivator kan fremskynde normalisering av de patologiske strømnings- og dreneringsforholdene (35), men er ikke i vanlig bruk ved norske nevrokirurgiske avdelinger.

Konklusjon

Spontan intracerebral blødning er en alvorlig tilstand som er vanligst hos personer med hypertensjon, cerebral amyloid angiopati, aneurisme eller arteriovenøs malformasjon. Det kliniske bildet domineres av fokale nevrologiske utfall, ev. hodepine og redusert bevissthetsnivå. Det er høy mortalitet og morbiditet, og bare 20% er i live og uavhengig av hjelp etter seks måneder. Viktige tiltak er bl.a. behandling av forhøyet intrakranielt trykk, inklusive vurdering av indikasjon for kirurgisk evakuering av hematomet. Pasienter med intracerebral blødning bør optimalt behandles i en nevrointensivhet. Slike enheter, etter mønster fra våre naboland, bør vurderes etablert. Rekombinant aktivert faktor VII gitt innen tre timer kan bli et viktig tilskudd til behandlingen i den hyperakutte fase.

Litteratur

1. Giroud M, Gras P, Chadan N et al. Cerebral hemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 595–8.
2. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women. *Circulation* 1996; 94: 2877–82.
3. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078–83.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
5. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke* 1989; 20: 741–6.
6. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450–60.
7. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S et al. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1806–9.
8. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy; prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51: 690–4.
9. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240–5.
10. Duong DH, Hartmann A, Isaacson S et al. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 1812–8.
11. Choi JH, Mast H, Sciacca RR et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2006; 37: 1243–6.
12. Salvesen R, Hugaas KA. Intrakraniell aneurisme assosiert med cerebrale arteriovenøse malformasjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1304–6.
13. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83: 820–4.
14. Naff NJ, Wemmer JRN, Hoenig-Rigamonti K et al. A longitudinal study of patients with venous malformations: documentation of a negligible hemorrhage risk and benign natural history. *Neurology* 1998; 50: 1709–14.
15. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR et al. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 1986; 36: 1445–50.
16. Nagakane Y, Miyashita K, Nagatsuka K et al. Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypertens* 2006; 19: 403–6.
17. Brott T, Broderick J, Kothari R et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1–5.
18. Zhu XL, Chan MSY, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? *Stroke* 1997; 28: 1406–9.
19. Broderick JP, Adams HP jr., Barsan W et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for health-care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905–15.
20. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370–5.
21. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM et al. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 2025–32.
22. Wagner KR, Xi G, Hau Y et al. Early metabolic alterations in edematous perihematomal brain regions following experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 88: 1058–65.
23. Mayer SA, Sacco RL, Shi T et al. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1994; 44: 1379–84.
24. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M et al. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project, 2: prognosis. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 26–34.

>>>

25. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE et al. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987–93.
26. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–65.
27. Mayer SA, Lignelli A, Fink ME et al. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study. *Stroke* 1998; 29: 1791–8.
28. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777–85.
29. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293–8.
30. Qureshi AI, Geocadin RG, Suarez JL et al. Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions. *Crit Care Med* 2000; 28: 1556–64.
31. Diringer 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.
32. Sollid S. Pasienter med livstruende sykdom i hjernen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1210.
33. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387–97.
34. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 56: 1294–9.
35. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31: 841–7.

Manuskriptet ble mottatt 8.5. 2006 og godkjent 17.10. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.