

# Hög mortalitet vid hemorragisk stroke – nya behandlingsprinciper prövas

II Spontan intrakraniell blödning utgör en viktig del i strokegruppen på grund av sin alltjämt mycket höga morbiditet och mortalitet. Trots att subaraknoidalblödning (SAH) och primär intracerebral hemorragi (ICH) representerar endast 10–15 procent av alla slaganfall har man uppskattat att de orsakar över 50 procent av all strokerelaterad mortalitet [1]. Följande artikel avser att ge läsaren en uppdatering angående modern neurokirurgisk behandling och omhändertagande av patienter med SAH och ICH med särskild hänsyn tagen till vetenskapligt underlag och evidensbaserad medicin.

## II Subaraknoidalblödning

Subaraknoidalblödning orsakad av ett rupturerat intrakraniellt aneurysm inträffar hos mellan sex och åtta individer per 100 000 invånare per år i de flesta västerländska populationer (inklusive Sverige) (Figur 1), vilket motsvarar ungefär 5 procent av alla strokefall [1–3]. Medianåldern för insjuknande i SAH är ca 60 år, och prognosen är mycket dålig. Nära hälften avlider inom tre månader, och av de överlevande har en betydande andel någon form av neurologiskt eller kognitivt handikapp. Riskfaktorer för SAH är främst ålder (ökad risk med stigande ålder), kön (dubbelt så hög incidens för kvinnor), rökning och troligtvis hypertoni [4].

## Debutssymtom

Debuten är för det mesta typisk med akut påkommande svår huvudvärk, som patienten inte känner igen sedan tidigare, med eller utan medvetandepåverkan. I en svensk populationsbaserad prospektiv studie var 26 procent av patienterna medvetlösa och ytterligare 9 procent ordentligt vakenhets-sänkta vid ankomsten till sjukhus [3]. Andra ofta förekommande symtom vid debuten är illamående och nackstelhet, medan hemipares, dysfasi, kranialnervspåverkan (n opticus eller oculomotorius) och epilepsi är mindre vanliga [4]. Närmare 20 procent avlider direkt i samband med blödningen. Så kallad varningsblödning (warning leak), definierad som plötsligt påkommen annorlunda huvudvärk upp till fyra veckor före insjuknandet, kan påvisas i ca 20 procent av fallen [5] och utgörs sannolikt av en mindre aneurysmblödning. I dessa fall har patienten antingen själv inte sökt läkare eller blivit felbedömd.

En påspädning av blödningen, s k reblödning, är det största hotet i akutskedet efter SAH. Risken för reblödning från ett obehandlat aneurysm är störst första dygnet (4–10 procent) varefter den successivt sjunker. Emellertid är den kumulativa



## SAMMANFATTAT

Subaraknoidalblödning (SAH) och intracerebralt hematoma (ICH) är de strokegrupper som har högst morbiditet och mortalitet.

Nya data visar att tranexamsyra kan minska risken för reblödning efter SAH utan ökning av ischemiska komplikationer om det ges under högst tre dygn efter insjuknandet.

Endovaskulär embolisering (coiling) har blivit ett viktigt komplement till mikrokirurgi (clipsocklusion) och är ofta förstahandsmetod vid behandling av intrakraniella aneurysm.

Vetenskapliga evidens saknas för effekten av kirurgisk utrymning vid ICH. En nyligen avslutad internationell multicenterstudie kommer förhoppningsvis att ge bättre information om indikationerna för kirurgi hos dessa svårt sjuka patienter.

## Serie slaganfall/stroke

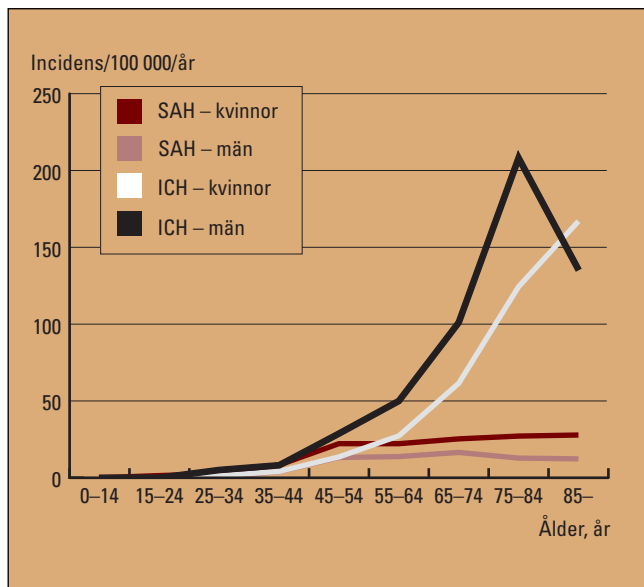
Gästredaktör: Per Wester

Se tidigare artiklar i serien i nr 44, 45, 46, 47 och 48/2003

risken för reblödning hög: 15–25 procent vid två veckor och 50 procent vid sex månader [6, 7]. Övriga komplikationer till SAH är cerebral ischemi, hydrocefalus, vasospasm, elektrolytstörningar, epilepsi, hjärtinfarkt, lungödem m m. Behandlingen av patient med SAH syftar dels till att förhindra reblödning, dels till att förhindra eller minimera effekterna av övriga komplikationer.

## Diagnostik och utredning

Vid klinisk misstanke om SAH utförs akut datortomografi (DT) som detekterar blod i likvor i de basala cisternerna, intervatrikulärt eller i subaraknoidalrummet runt konvexiteterna med en sensitivitet på 90–95 procent de första 24 timmarna efter ictus. Sensitiviteten sjunker därefter successivt



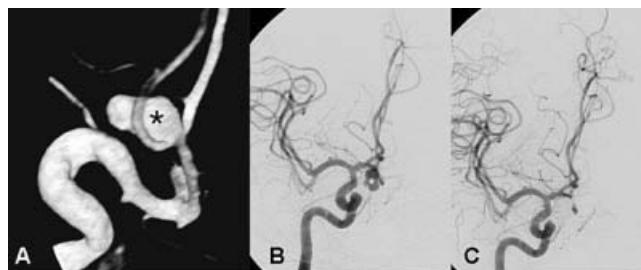
**Figur 1.** Ålders- och könsspecifik incidens per 100 000 invånare per år för primärt intracerebralt hematom (ICH) och subaraknoidalblödning (SAH) i södra Sverige [3].

(70 procent efter fem dygn) på grund av att blodet sköljs undan av likvorcirkulationen [8]. Ibland ses även en intraparenkymatös hematombeslag i frontalloben. Utöver diagnostisering av SAH ger DT även information om graden av SAH, blodfördelning, eventuell masseffekt av hematombeslag, ischemiska områden och hydrocefalus. Akut hydrocefalus förekommer hos 20–25 procent av patienterna. En negativ DT-undersökning utesluter emellertid inte SAH. Lumbalpunktion för påvisande av röda blodkroppar eller xantokromi i likvor anses säkert diagnostiskt från tolv timmar och upp till två veckor efter insjuknandet [9].

Fortsatt utredning och behandling av patienten görs på sjukhus med neurokirurgisk och neuroradiologisk kompetens. På grund av risken för reblödning och utveckling av akut hydrocefalus överförs patienten till neurokirurgisk klinik så fort diagnosen SAH är ställd, alltså även nattetid. Vidare utredning av blödningskällan sker vanligtvis med cerebral angiografi, såvida inte patienten är i sådant skick (djupt medvetslös eller moribund) att vidare aktiv behandling anses meningslös. Angiografi påvisar intrakraniellt aneurysm som orsak till SAH i 75 procent av fallen [10]. Så kallad DT-angiografi har också visats ha mycket god specificitet och sensitivitet för påvisande av aneurysm i jämförelse med konventionell angiografi men har ansetts mindre pålitlig för detektering av små aneurysm eller aneurysm intill skullbasen [11]. Den tekniska utvecklingen är emellertid snabb inom såväl konventionell angiografi, DT-angiografi som magnetresonansangiografi med ständigt ökande känslighet och bättre möjligheter till digital bearbetning, t ex tredimensionell rekonstruktion av aneurysmmorfologi (Figur 2A).

## Behandling – förhindra reblödning

**Clipsockklusion.** Öppen operation (via kraniotomi) med s k clipping av intrakraniella aneurysm med mikrokirurgisk teknik har till relativt nyligen varit enda standardbehandlingen för att motverka reblödning efter SAH. Främst på grund av den initialt höga risken för reblödning väljer man i allmänhet att operera så tidigt som möjligt (inom 1–3 dagar efter insjuknandet). Systematiska översiktsartiklar och metaanalyser indikerar att tidig kirurgi (dag 0–3) ger bättre slutresultat än



**Figur 2.** Aneurysm (asterisk) vid a communicans anterior visualiserat med 3D-angiografi (A) och konventionell angiografi (B). Efter endovaskulär behandling med coils är aneurysmet ockluderat (C).

sen kirurgi (dag 8 eller senare), åtminstone beträffande patienter i gott kliniskt skick (dvs ej medvetslösa) [12, 13]. Denna konklusion baseras dock i huvudsak på observationsstudier, och man poängterar bristen på randomiserade studier.

**Endovaskulär embolisering.** På senare år har endovaskulär behandling med s k coiling av aneurysm tillkommit som en möjlig behandlingsform för att motverka reblödning. Med katerteknik i röntgengenomsynning fylls aneurysmet med avlösbara platinaspiraler, vilka ockluderar och isolerar aneurysmet från blodcirkulationen (Figur 2). En systematisk översiktsartikel konkluderar att embolisering med coiling är en rimligt säker metod för patienter med aneurysmal SAH, medan effektiviteten beträffande total ocklusion av aneurysmet är varierande [14]. Två randomiserade studier har jämfört coiling med clipsockklusion avseende säkerhet och effektivitet. I en finsk studie [15] fann man ingen skillnad mellan behandlingsalternativen clipping och coiling avseende kliniskt och neuropsykologiskt resultat ett år efter blödningshändelsen. I en större internationell multicenterstudie [16] fann man emellertid en relativ och absolut riskreduktion avseende död och gravt handikapp med 22,6 procent respektive 6,9 procent till förmån för endovaskulär behandling jämfört med kirurgisk (International Subarachnoid Aneurysm Trial, ISAT, Collaborative Group). I bägge studierna hade man valt att randomisera patienter vars aneurysm ansågs som lämpliga för såväl endovaskulär behandling som öppen kirurgi. Detta fick till följd att mindre än hälften av patienterna med aneurysmal SAH kunde randomiseras, då man i de flesta fall bedömde aneurysmen som lämpligast för antingen coiling eller clipsockklusion. En stor randomiserad studie (ISAT) talar alltså för att endovaskulär behandling är att föredra framför clipsoperation i de fall där bägge metoderna är möjliga, medan en mindre randomiserad studie inte kunde påvisa några skillnader i det kliniska slutresultatet. Endovaskulär embolisering är numera vid många kliniker en väl etablerad behandlingsform, särskilt vid aneurysm belägna i den bakre cirkulationen (vertebrobasilarisområdet), där risken är större för kirurgiska komplikationer. Tillkomsten av endovaskulär behandling av intrakraniella aneurysm har inneburit den största förändringen i omhändertagandet av patienter med SAH under senare år, även om det fortfarande pågår en livlig debatt om metodens roll visavi mikrokirurgi med clipsockklusion. De viktigaste invändningarna mot coiling har bl a berott på en inte obetydlig frekvens av inkomplett ocklusion eller rekanalisering av behandlade aneurysm, vilket kan kräva upprepade angiografikontroller och eventuellt kompletterande behandlingar (gäller främst bredbasiga och stora aneurysm). Resultaten från ovannämnda ISAT-studie är dock signifikanta, och de flesta vaskulära neurokirurger är numera överens om att den endovaskulära tekniken har en mycket viktig roll i behandlingen av både rupturerade och icke-rupturerade intrakraniella aneurysm. För

modern handläggning av cerebrala aneurysm bör därför vid varje centrum finnas ett neurovaskulärt team bestående av både vaskulär neurokirurg och interventionell neuroradiolog som kommer överens om den optimala behandlingen för varje enskilt aneurysm.

**Antifibrinolytisk behandling.** En orsak till reblödning kan vara fibrinolytisk aktivitet i koaglet i och runt aneurysmet. En strategi att minska reblödningsrisken vore därför att ge antifibrinolytisk behandling (t ex tranexamsyra) till dess att aneurysmet kan ockluderas (clipsocklusion eller coiling) i lugnt skede. Ett flertal studier utfördes under 1970- och 1980-talen och har ingått i en metaanalys [17]. Man konkluderar att antifibrinolytisk behandling inte är till någon fördel för patienter med aneurysmal SAH. Visserligen minskade frekvensen reblödningar hos patienter som fick antifibrinolytisk behandling, men slutresultatet för patienterna var inte bättre på grund av ökad incidens av vasospasm och cerebral ischemi orsakad av behandlingen. I dessa tidiga studier gavs antifibrinolytisk behandling under ett par veckor, dvs även under den tid då risken för vasospasm är som störst, då man på den tiden inte praktiserade tidig kirurgi av rupturerade aneurysm. Nyligen publicerades emellertid en svensk randomiserad multicenterstudie [6] där tranexamsyra gavs till patienter med aneurysmal SAH under högst 3 dygn efter blödningen (då de flesta aneurysm är behandlade endovaskulärt eller kirurgiskt enligt nuvarande policy). 254 patienter behandlades med tranexamsyra (Cyklokapron) medan 251 patienter randomiserades till kontroller. I kontrollgruppen drabbades 10,8 procent av reblödning, medan endast 2,4 procent av patienterna i behandlingsgruppen reblödde. Denna dramatiska reduktion i reblödningsfrekvens (ca 75 procent) sågs utan någon ökning av ischemiska manifestationer, sannolikt för att tranexamsyra gavs innan risken är som störst för att utveckla vasospasm. Dessa resultat ger anledning att överväga rutinmässig administration av tranexamsyra till patienter med SAH snarast efter att diagnosen har ställts eller kontakt tagits med neurokirurgisk klinik. Vid de neurokirurgiska klinikerna i Göteborg, Linköping och Lund rekommenderas tranexamsyra vid DT-verifierad SAH om högst 48 timmar förflutit efter debut till patient utan anamnes på tidigare venös tromboembolism (1 gram tranexamsyra ges intravenöst direkt före transport till neurokirurgen, varefter behandlingen upprepas efter tre timmar och därefter var sjätte timme till dess att aneurysmet är ockluderat).

### Behandling av neurologiska komplikationer

**Ischemi.** Den vanligaste komplikationen till SAH är cerebral ischemi eller infarkt [4]. Den initiala blödningen orsakar ibland, på grund av det ökade intrakraniella trycket, en global ischemi, medan fokala ischemier kan bero på vasospasm eller komplikationer i samband med behandlingen (clipsocklusion eller coiling). Vasospasm är en progressiv kontraktion av cerebrala artärer i subaraknoidalrummet som uppkommer hos vissa patienter ca 3–14 dagar efter blödningen. Risken att utveckla vasospasm och svårighetsgraden är visserligen grovt korrelerade till mängden subaraknoidal blod, men de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna är oklara. Diagnostiken av vasospasm baseras vanligtvis på kliniska symtom såsom förvirring, yrsel, medvetandesänkning, hemipares eller dysfasi. Uppskattningsvis får ca 10–25 procent av patienterna kliniska symtom på vasospasm, och 5–10 procent utvecklar permanenta neurologiska bortfall. Med angiografi kan man påvisa vasospasm i över 50 procent av fallen [18], men på grund av teknikens invasivitet och risk för komplikationer har man velat utveckla andra, mindre invasiva, metoder. Transkraniell

doppler är en icke-invasiv ultraljudsteknik med vilken man mäter blodflödes hastigheter i de större intrakraniella artärerna. Enligt en systematisk översiktsartikel har mått på flödes hastigheten i arteria cerebri media (i jämförelse med angiografi) en hög specificitet och sensitivitet för att identifiera patienter med vasospasm [19], medan det för andra kärl saknas belägg för någon sådan användbarhet.

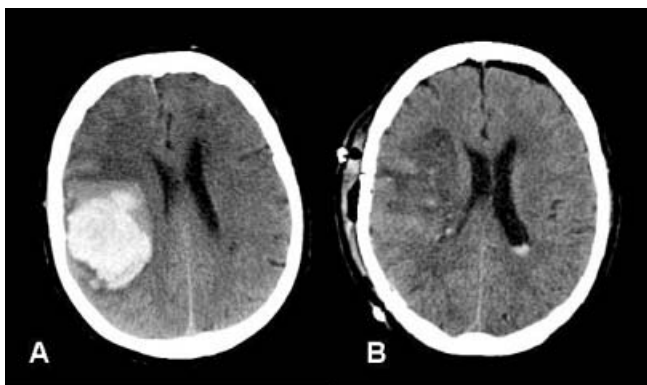
Under 1980-talet genomfördes en rad studier med kalciumantagonister för att motverka vasospasm. I en systematisk översikt [20] konkluderas att behandling med kalciumantagonisten nimodipin minskar andelen patienter med dåligt neurologiskt slutresultat. Dessa författare rekommenderar oral administration av nimodipin (Nimotop, 60 mg var fjärde timme) men menar att intravenös behandling inte kan rekommenderas på basen av tillgänglig evidens. Fördelen med intravenös behandling är emellertid en jämnare plasmakoncentration av nimodipin, varför praxis avseende administrationsform varierar mellan olika kliniker och länder. Andra åtgärder för att motverka eller behandla ischemi sekundärt till vasospasm, såsom inducerad hemodilution, hypervolemi och/eller hypertension (s k trippel H-behandling), är väletablerade behandlingsprinciper men baserade på icke-randomiserade studier med lågt bevisvärde. I två systematiska översiktsartiklar [21, 22] bedöms det vetenskapliga underlaget för att rekommendera volymexpansion respektive trippel H-behandling som otillräckligt. Endovaskulär intervention i form av ballongangioplastik av spastiska artärer eller infusion av vasodilaterande substanser (t ex papaverin) när annan behandling misslyckats har verkat lovande i flera okontrollerade studier, men även här saknas randomiserade studier [23].

**Hydrocefalus.** Akut hydrocefalus, sannolikt orsakad av blockerad likvorcirkulation inom ventrikelsystemet eller de basala cisternerna, drabbar ca 20 procent av patienterna i initialskedet [24] och kan kräva omedelbart ventrikeldränage om patienten är medvetandesänkt. Över hälften av patienterna kan förväntas visa förbättring efter ventrikulostomi. Det vetenskapliga underlaget för denna behandling baseras emellertid på retrospektiva studier med lågt bevisvärde [25]. Kronisk (kommunicerande) hydrocefalus utvecklas hos 10–15 procent av patienterna, ofta flera veckor efter blödningen. Shuntning av likvor (ventrikulo-peritoneal eller ventrikuloatrial shunt) har visats dramatiskt förbättra kliniskt status i denna patientgrupp, men kunskapen, rent vetenskapligt, baseras på icke-randomiserade studier [25].

Övriga komplikationer till SAH, såsom elektrolyttrubbingar, myokardischemi, neurogent lungödem, epilepsi etc, diskuteras inte närmare här.

### II Primärt intracerebralt hematom

Primärt intracerebralt hematom (ICH), definierat som spontant uppkommen blödning utan relation till trauma, tumör, aneurysm eller kärlmissbildning, har i olika populationsbaserade studier visats drabba 13–35 personer per 100 000 invånare och år [1, 3, 26, 27]. Incidensen ökar dramatiskt med stigande ålder, och hos äldre är ICH flerfaldigt vanligare än SAH (Figur 1). Viktigaste riskfaktorerna/orsakerna är hypertoni och den högre frekvensen av cerebral amyloid angiopati hos äldre [28]. En yngre patient med ICH, särskilt om hypertoni inte föreligger, bör därför utredas med cerebral angiografi (aneurysm eller kärlmissbildning?), magnetresonanstomografi (tumör eller kavernom?) eller avseende koagulationsstatus etc. Mortaliteten är betydande, 35–50 procent av patienterna avlider inom en månad efter blödningen [1, 27, 29]. Trots sjukdomens allvar vet man relativt lite om vad som är optimalt omhändertagande, och några konklusiva studier



**Figur 3.** Patient med parietalt ICH före (A) och efter (B) utrymning via kraniotomi.

som visar någon signifikant effekt av medicinsk eller kirurgisk behandling har aldrig publicerats [30].

### Debutsymtom och akut omhändertagande

Klassiska debutsymtom vid ICH är plötsligt påkommen fokal neurologisk deficit som ofta progredierar första timmarna samtidigt med huvudvärk, illamående, kräkningar, förhöjt blodtryck och sänkt medvetandegrad. I en svensk populationsbaserad studie noterades att 35 procent av patienterna var kraftigt vakenhetsänkta eller medvetlösa vid ankomst till sjukhus [3]. Diagnosen ställs med DT-undersökning av hjärnan, som bör utföras akut. Hematomets storlek, lokalisation och eventuellt genombrott till ventrikelsystemet hör, tillsammans med vakenhetsgraden, till de viktigaste prediktiva faktorerna för utgången [29, 31, 32,] och är avgörande inför beslut om neurokirurgisk åtgärd.

Det akuta omhändertagandet innefattar bland annat säkerställande av adekvat ventilation och syresättning (intubation och hyperventilation kan bli aktuella hos medvetandesänkta patienter med tecken till förhöjt intrakraniellt tryck), behandling av för högt blodtryck (med hänsyn taget till eventuellt förhöjt intrakraniellt tryck), normalisering av vätskebalans och elektrolyter och behandling av eventuella epileptiska kramper. Kontakt tas med neurokirurg i de fall där kirurgisk åtgärd kan tänkas vara aktuell (expansivt hematoma hos patient med medvetandesänkning eller uttalade neurologiska bortfall) eller för diskussion om vidare angiografisk utredning.

### Kirurgisk behandling

**Supratentoriellt hematoma.** Endast ett fåtal randomiserade studier har utförts avseende nyttan med kirurgisk utrymning av supratentoriella hematom (Figur 3). Dessa studier har varit små, och ingen har visat någon övertygande positiv effekt av operation på överlevnad eller beroende. I en systematisk översiktsartikel [33] konkluderas att evidens saknas för att kunna utvärdera effekten av kraniotomi, stereotaktisk kirurgi eller endoskopisk evakuering hos patienter med supratentoriella blödningar. Kirurgisk behandling är därför kontroversiell och indikationerna för intervention varierande. Ett vanligt synsätt är att överväga kirurgi hos patienter där hematomets masseffekt leder till successiv medvetandesänkning eller uttalade fokalneurologiska symtom. Patienter i djupt koma eller med tecken till hjärnstamsinklämning anses dock vanligtvis inte betjänta av kirurgi.

En internationell multicenterstudie (STICH, Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage) rörande nyttan av kirurgisk utrymning av supratentoriella ICH har nyligen avslutats. Studien var utformad så att endast patientfall där ansvarig neurokirurg var osäker om huruvida kirurgi skulle vara av värde

ingick, och totalt randomiserades över 1 000 patienter till antingen kirurgi eller konservativ behandling. Resultaten håller för närvarande på att analyseras, och senaste nytt kan erhållas från [www.ncl.ac.uk/stich](http://www.ncl.ac.uk/stich).

Hos patienter med intraventrikulära hematom har man försökt lösa blodkoagulerna med hjälp av fibrinolytisk behandling (t ex urokinas) via ventrikelkateter. Ett antal studier har indikerat att detta skulle kunna vara en säker och effektiv metod att lösa upp blodkoagler och vara av kliniskt värde. I en systematisk översiktsartikel påpekas dock att randomiserade studier saknas och att behandlingen därmed får anses som experimentell [34].

**Infratentoriella hematom.** Vid hematoma i cerebellum har man i allmänhet en mer aktiv attityd med noggrannare övervakning och tidigare kirurgisk intervention. På grund av det begränsade utrymmet i bakre skullgropen och den omedelbara risken för hjärnstamskompression och obstruktiv hydrocefalus kan dessa patienter snabbt försämrats med medvetandesänkning och andningspåverkan. Lillhjärnsblödningar är relativt ovanliga, varför rapporterade kliniska serier överlag är små och icke-randomiserade [35, 36]. Indikationerna för kirurgi baseras därför mestadels på beprövad erfarenhet där man främst tar hänsyn till hematomets storlek, patientens medvetandegrad och förekomst av akut hydrocefalus. Den kirurgiska behandlingen innefattar utrymning av hematoma via suboccipital kraniotomi och/eller inläggning av ventrikel-dränage vid hydrocefalus. Hematom i hjärnstammen blir sällan föremål för kirurgisk behandling.

### Konklusion

Trots framsteg inom neurointensivvård, mikrokirurgisk teknik och tillkomst av endovaskulära behandlingsmetoder är morbiditeten och mortaliteten mycket hög hos patienter med spontana intrakraniella blödningar. För att i framtiden nå mer substantiella förbättringar krävs sannolikt större insatser inom prevention (t ex rökstopp, blodtrycksbehandling, detektion av ännu icke-rupturerade aneurysm) och inte minst grundforskning för att exempelvis utveckla neuroprotektiva läkemedel.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

- Nilsson OG, Lindgren A, Ståhl N, Brandt L, Säveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:601-7.
- Macdonald RL, Stoodley M, Weir B. Intracranial aneurysms. *Neurosurgery Quarterly* 2001;11:181-98.
- Jakobsson KE, Säveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, et al. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;85:995-9.
- Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Säveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 2002;97:771-8.
- de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2002;50:336-40, discussion 340-2.
- Whitfield PC, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD001697.
- Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-6.
- Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 2000;31:2369-77.
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton

- J, 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.
17. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD001245.
  19. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 2001;32:2292-8.
  20. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000277.
  21. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000483.
  22. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98:978-84.
  28. Norrving B. Cerebral hemorrhage. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden, USA: Blackwell Science; 1999. p. 1447-73.
  29. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Säveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg* 2002;97:531-6.
  30. 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.
  33. Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000200.
  34. Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD003692.
  35. Cohen ZR, Ram Z, Knoller N, Peles E, Hadani M. Management and outcome of non-traumatic cerebellar haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:207-13.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

# Vad har de gemensamt?



Svar: De har alla lång livslängd.

Läkartidningen är en medicinsk vetenskaplig tidskrift. Vi varken tunnar ut eller förenklar. Vi koncentrerar och renodlar. Det gör oss till din självklara kunskapskälla varje vecka. Prenumerera du också.

För en egen prenumeration ring 08-790 33 41.