

9

Krwotok śródmózgowy

Ryszard Czepko, Agnieszka Słowik, Andrzej Szczudlik

Definicja

Krwotok śródmózgowy (ang. *Intracerebral Haemorrhage*, ICH) to spowodowane różnymi przyczynami wynaczenie krwi do mięszu mózgu. Krwotok śródmózgowy może być następstwem urazu (krwotok urazowy), ale zwykle jest spowodowany chorobą naczyń mózgu, zmianami we krwi prowadzącymi do zaburzeń krzepnięcia lub zaburzeniami hemodynamicznymi powodującymi nagły wzrost ciśnienia tętniczego (krwotok samoistny). W zdecydowanej większości przypadków powód samoistnych ICH nie jest jasno określony. Najczęstszą przyczyną krwawienia w tych przypadkach jest prawdopodobnie powoli narastająca patologia o charakterze zwyrodnieniowym ścian małych naczyń mózgu, zwana móżgową mikroangiopatią zwyrodnieniową (ang. *Degenerative Microangiopathy*) lub chorobą małych naczyń (ang. *Small Vessel Disease*). Uważa się, że w powstawaniu tej choroby, a także w pęknięciu ściany naczynia istotną rolę odgrywa wzrost ciśnienia tętniczego w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Nieco rzadziej samoistny ICH występuje w przebiegu angiopatii amyloidowej naczyń móżgowych. W przypadku obu wymienionych patologii można mówić o tzw. krwotoku śródmózgowym pierwotnym, w przeciwieństwie do krwotoku wtórnego w przebiegu guza mózgu, zapalenia naczyń czy zaburzeń układu krzepnięcia.

Krwotoki samoistne charakteryzuje gwałtowny początek i narastanie objawów w czasie minut lub godzin oraz częste współistnienie objawów ogólnych w postaci silnego bólu głowy, wzrostu ciśnienia tętniczego, nudności, wymiotów i zaburzeń przytomności. Wczesna śmiertelność (30-dniowa) jest bardzo duża i sięga 50%. Terapia w ICH ukierunkowana jest przede wszystkim na leczenie objawowe, a tylko w niektórych przypadkach możliwe jest objawowe lub przyczynowe leczenie chirurgiczne.

W praktyce klinicznej rozpoznanie ICH stawiane jest w przypadku wystąpienia klinicznych jego objawów. Współczesne badania neuroobrazowe, szczególnie technika rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonan-*

ce Imaging, MRI) dokumentują występowanie małych (średnica 1–5 mm), bezobjawowych krwawień, zwanych mikrokrwawieniami (ang. *microbleeds*) u wielu osób, głównie w wieku podeszłym. Stwierdzenie takich zmian nie może być podstawą do rozpoznania przebytego ICH, ale jest czynnikiem ryzyka jego wystąpienia.

Epidemiologia

Krwotok śródmózgowy jest przyczyną od 8 do 13% wszystkich udarów mózgu. Roczna zapadalność na ICH wynosi od 20 do 60 przypadków/100 000 dorosłych w wieku od 45 do 84 lat, (Lebovitz, Sacco, 2001). Największą zapadalność stwierdzono wśród Japończyków (55 przypadków/100 000/rok) i u osób rasy czarnej (50 przypadków na 100 000/rok), najmniejszą u osób rasy białej (28 przypadków/100 000/rok). Więcej danych na temat chorobowości i zapadalności podano w rozdziale „Epidemiologia udaru mózgu”.

Ryzyko wystąpienia ICH jest większe u mężczyzn (ponadtrzykrotnie), wzrasta wraz wiekiem (podwaja się co 10 lat) i zależy od pochodzenia etnicznego. Jest wyraźnie większe u ludzi rasy czarnej i żółtej niż białej.

Najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka ICH jest nadciśnienie tętnicze. Występuje w 70–80% chorych i zwiększa ryzyko zachorowania ponad 4-krotnie (Ariesen i wsp., 2003). Niedawno opublikowane badanie koreańskie wykazało, że ryzyko zachorowania zależy od zaawansowania i nasilenia nadciśnienia tętniczego. Ryzyko ICH u osób z nadciśnieniem I stopnia w porównaniu z osobami bez nadciśnienia okazało się w tym badaniu większe 4,9 razy, z nadciśnieniem II stopnia – 11,6 razy, a III stopnia – aż 28,8 razy (Song i wsp., 2004). Leczenie nadciśnienia tętniczego znacznie zmniejsza ryzyko ICH. Na przykład badanie PROGRESS wykazało, że ryzyko choroby u osób leczonych perindoprilem, z dodaniem lub nie leku moczopędnego, zmniejszyło się w czasie 4-letniej obserwacji aż o 50% w porównaniu z placebo (PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Ważnym czynnikiem ryzyka ICH jest palenie papierosów. Ma ono nieco różne znaczenie u kobiet i u mężczyzn. U mężczyzn palących ponad 20 papierosów dziennie ryzyko określono na 2,06 (95% CI: 1,08–3,96) (Kurth i wsp., 2003a), a u kobiet palących ponad 15 papierosów dziennie na 2,67 (95% CI: 1,04–6,90) (Kurth i wsp., 2003). Nadmierne spożycie alkoholu (co najmniej 3 jednostki alkoholu dziennie) zwiększa ryzyko ICH ponadtrzykrotnie (Donahue i wsp., 1986; Juvela i wsp., 1995). Spożycie do 2 jednostek alkoholu dziennie nie ma wpływu na ryzyko zachorowania. Wielokrotnie udokumentowano znaczenie niskiego poziomu cholesterolu jako czynnika ryzyka ICH. W badaniach populacyjnych wykazano, że hipercholesterolemia koreluje z niższym ryzykiem krwotoku śródmózgowego, ale leczenie hipercholesterolemii za pomocą statyn tego ryzyka nie zwiększa (Ferro, 2006).

Wśród genetycznych czynników ryzyka najlepiej udokumentowane jest znaczenie allelu $\epsilon 4$ lub $\epsilon 2$ genu apolipoproteiny E. Stwierdzono, że jest to czynnik ryzyka krwotoków płatowych (Woo i wsp., 2005).

Niedawno zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka ICH, szczególnie płatowego, jest obecność mikrokrwawień widocznych w obrazach T2 MRI (Fan i wsp., 2003), która zwiększa też ryzyko ICH u osób przewlekle stosujących aspirynę (Wong i wsp., 2003). Nie ma dowodów wskazujących na to, że niewielka liczba mikrokrwawień, dość często spotykana w populacji ludzi starszych, jest czynnikiem ryzyka ICH u osób leczonych rtPA (Derex i wsp., 2004).

Etjopatogeneza

80–85% ICH stanowią krwotoki pierwotne, tzn. krwotoki wywołane przez mikroangiopatię zwyrodnieniową lub angiopatię amyloidową. Krwotoki wtórne są spowodowane różnymi przyczynami anatomicznymi, hemodynamicznymi, hemostatycznymi, a także stosowaniem leków sympatykomimetycznych czy krwawieniem do guza. Przyczyny samoistnych krwotoków śródmózgowych wymieniono w tabeli 1 (Qureshi i wsp., 2001).

Tabela 1. Przyczyny samoistnych krwotoków śródmózgowych

Przyczyny anatomiczne
Mikroangiopatia zwyrodnieniowa (choroba małych naczyń mózgu, lipohialinoza)
Angiopatia amyloidowa
Tętniaki workowate naczyń wewnątrzczaszkowych
Malformacje tętniczo-żylne
Naczyniaki jamiste
Naczyniaki żylne
Teleangiektazje
Przetoki tętniczo-żylne opony twardej
Zakrzep żył wewnątrzczaszkowych
Septyczne zapalenie tętnic i septyczne tętniaki
Choroba moya-moya
Rozwarstwienie tętnic
Przetoka między tętnicą szyjną wewnętrzną i zatoką jamistą
Przyczyny hemodynamiczne
Wzrost ciśnienia tętniczego (Nadciśnienie tętnicze)
Migrena
Czynniki hemostatyczne
Antykoagulanty
Leki przeciwplatekcyjne
Leki trombolityczne
Niedobór czynników krzepnięcia
Białaczka i małopłytkowość
Inne przyczyny
Guzy wewnątrzczaszkowe
Amfetamina, kokaina i inne leki sympatykomimetyczne

Mikroangiopatia zwyrodnieniowa (choroba małych naczyń mózgu)

Krwotoki śródmózgowe w głębokich strukturach mózgu aż w 50% przypadków są zlokalizowane w skorupie. W drugiej kolejności wymienia się lokalizację w istocie białej podkorowej (30%), następnie we wzgórzu (10–15%) i moście (5–12%). Krwotoki w wymienionych wyżej obszarach są spowodowane pęknięciem małych tętnic przeszywających, przede wszystkim tętnicy soczewkowo-prążkowiowej, wzgórzowo-przeszywającej i tętnic przeszywających w pniu mózgu. Są to te same tętnice, które jeśli ulegają zamknięciu, są odpowiedzialne za powstanie niedokrwiennych udarów lakunarnych. Mechanizmy doprowadzające do pęknięcia małych tętnic mózgowych nie są dokładnie poznane. Początkowo uważano, że przyczyną ICH o głębokiej lokalizacji jest pęknięcie tętniaków prosowatych, opisanych po raz pierwszy przez Charcota i Boucharda w 1868 r. w naczyniach mózgowych zmarłych z powodu ICH (Charcot, Bouchard, 1868). Według koncepcji Charcota i Boucharda, tętniaki prosowate to poszerzone naczynia przeszywające powstałe na skutek przewlekłego nadciśnienia. Badania z początku lat sześćdziesiątych ubiegłego stulecia wykazały, że tętniaki prosowate są znacznie częściej stwierdzane w mózгах chorych na nadciśnienie w porównaniu z mózgiami osób bez nadciśnienia (15/16 mózgow osób z nadciśnieniem vs 10/38 mózgow osób bez nadciśnienia), co tak naprawdę dokumentowało ich związek z nadciśnieniem tętniczym, ale nie z krwotokiem. W kolejnych badaniach ich obecność stwierdzano u większości chorych z ICH (nawet u 85% chorych), ale nigdy nie uzyskano dowodu, że ich pęknięcie jest bezpośrednim czynnikiem sprawczym choroby. W kolejnych latach bardziej szczegółowe badania histopatologiczne wykazały, że nie są to prawdziwe tętniaki, ale nagromadzenie krwi w pobliżu naczynia, bez łączności z tym naczyniem, często otoczone pozostałościami po naczyniu lub fibryną. Od czasu tego odkrycia tętniaki Charcota i Boucharda zamiennie nazywa się pseudotętniakami (Kase i wsp., 2004).

Na początku lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia Fisher wysunął koncepcję, że przyczyną krwotoku jest pęknięcie naczynia uszkodzonego przez lipohialinozę, czyli przewlekły proces zwyrodnieniowy przeszywających naczyń mózgowych, będący konsekwencją przewlekłego nadciśnienia (Fisher, 1971). W naczyniach objętych lipohialinozą stwierdza się rozplam kolagenu w miejscu komórek mięśni gładkich i nacieki z komórek piankowatych. Konsekwencją lipohialinozy jest usztywnienie ściany naczynia wynikające z pogrubienia jego ściany i zwężenia jego światła (Lastilla, 2006). Obecnie powszechnie akceptowany jest pogląd, że zmiany w na-

czyniach o charakterze lipohialinozy usposabiają do pęknięcia naczyń i wystąpienia objawów ICH.

Angiopatia amyloidowa

Angiopatia amyloidowa jest przyczyną ok. 30% krwotoków samoistnych. W angiopatii amyloidowej dochodzi do odkładania się złogów β -amyloidu w naczyniach korowych. Krwotoki spowodowane angiopatią amyloidową są zlokalizowane płatowo, częściej w tylnych obszarach mózgu, często nawracają (Ferro, 2006). Angiopatia amyloidowa jest szczegółowo omówiona w osobnym rozdziale „Mózgowe angiopatie amyloidowe”.

Tętniaki workowate naczyń wewnątrzczaszkowych

Obecność krwi w mięszu mózgu u osób z krwotokiem podpajęczynówkowym z tętniaka szacuje się na ok. 30%. Tętniaki u osób z ICH stwierdza się w proporcji 1:13. W populacji poniżej 65. r.ż. ta proporcja wynosi 1:6 (Kase i wsp., 2004).

Prawdopodobieństwo stwierdzenia tętniaka tętnic wewnątrzczaszkowych wzrasta, gdy krwotok występuje w łączności ze zbiornikami podstawy mózgu i w typowej dla tętniaków lokalizacji (Kase i wsp., 2004).

Malformacje tętniczo-żylnie

Malformacja tętniczo-żylna to nieprawidłowa sieć naczyń mózgowych, która składa się z poszerzonych tętnic i żył mózgu bez obecności naczyń włosowatych pomiędzy nimi.

Roczna wykrywalność objawowych malformacji tętniczo-żylnych wynosi 1,25 na 100 000. Malformacje tętniczo-żylnie mogą manifestować się krwotokiem nawet w 60% przypadków. Oprócz krwotoków malformacje tętniczo-żylnie mogą objawiać się napadami padaczkowymi, migrenowymi bólami głowy i postępującym deficytem neurologicznym. Mnogie malformacje tętniczo-żylnie występują rzadko, w 4% przypadków. Przypadki rodzinne spotyka się sporadycznie (Brown i wsp., 2005).

W $\frac{1}{3}$ przypadków malformacje tętniczo-żylnie są zopatrzywane przez więcej niż jedno naczynie tętnicze. Miejscem pęknięcia malformacji tętniczo-żylnych może być tętniak na tętnicy doprowadzającej krew do malfor-

macji. Obecność takiego tętniaka zwiększa aż 3-krotnie roczne ryzyko krwawienia w porównaniu z malformacjami tętniczo-żylnymi, ale bez tętniaka (7% vs 2%). Jeśli na tętnicy doprowadzającej krew do malformacji nie ma tętniaka, to zazwyczaj przyczyną krwawienia jest pęknięcie naczynia żylnego odprowadzającego krew z malformacji. Wtedy objawy krwotoku nie są tak niebezpieczne jak w przypadku pęknięcia tętnicy. Malformacje tętniczo-żylnne mogą z czasem się powiększać. W wyjątkowych przypadkach może też wystąpić regresja malformacji w mechanizmie zakrzepowym (Brown i wsp., 2005).

Naczyniaki jamiste

Naczyniaki jamiste to struktury naczyniowe zbudowane z licznych, nieprawidłowo wykształconych naczyń o sinusoidalnym kształcie. Naczynia te są wyścielane jedynie cienką warstwą śródbłonna, pozbawione komórek mięśni gładkich, elastyny i otaczającej błony zewnętrznej. W otaczającej tkance nerwowej stwierdza się złogi hemosyderyny i gliozę. Naczyniaki jamiste mają średnicę od 1 mm do kilku centymetrów, mogą być pojedyncze lub mnogie. Często mają torebkę, są wielopłatkowe i czasem zwapniałe (Brown i wsp., 2005).

Naczyniaki jamiste występują nie tylko w mózgu, mogą być obecne także w pniu mózgu, w komorach i w nerwach obwodowych. Najbardziej czułym narzędziem diagnostycznym jest badanie MRI. Naczyniaki jamiste najczęściej objawiają się napadami padaczkowymi i bólami głowy. Masywne objawowe ICH występują rzadko. Dość często naczyniaki jamiste powodują nawracające niewielkie bezobjawowe krwawienia. Roczne ryzyko krwawienia z naczyniaka jamistego wynosi 0,25–6% (Brown i wsp., 2005).

Najważniejszym czynnikiem ryzyka ICH z naczyniaka jamistego jest wcześniejszy ICH z tego naczyniaka. Ważnym czynnikiem ryzyka krwotoku z naczyniaka jamistego są zmiany hormonalne u kobiet w ciąży. Z tego powodu u kobiet z naczyniakiem jamistym planujących ciążę należy rozważyć jego chirurgiczne usunięcie (Ojemann i wsp., 1993).

U osób z podejrzeniem obecności naczyniaków jamistych należy wykonać badanie MRI z funkcją echo-gradient (w celu wykluczenia mnogich naczyniaków jamistych) oraz badanie MRI z kontrastem w celu wykluczenia towarzyszącego naczyniaka żylnego.

Naczyniaki żyłne

Naczyniaki żyłne tworzą liczne poszerzone żyły, które następnie przechodzą w pojedyncze naczynie żyłne połączone z systemem żylnym na powierzchni mózgu lub w głębokich strukturach mózgu. Charakterystyczny, gwiazdzisty układ żył w naczyniaku żylnym tworzy w angiografii obraz przypominający głowę meduzy. Naczyniaki żyłne są najczęstszą (ok. 60%) malformacją naczyń mózgowych, spotykaną w materiale sekcyjnym osób zmarłych z innych przyczyn. Zwykle są zlokalizowane w płatach czołowych, następnie ciemieniowych i mózdzku. Objawowe naczyniaki żyłne dają najczęściej napady padaczkowe lub przejściowe deficyty neurologiczne, rzadko manifestują się jako ICH (Brown i wsp., 2005).

Teleangiektazje

Teleangiektazje są to bardzo drobne malformacje naczyniowe, o budowie kapilar, ale o szerszej niż kapilary średnicy (20–500 μm). Zwykle występują w moście. Ryzyko krwotoku z teleangiektazji jest bardzo małe, chyba że jest ich jednocześnie kilka, tak jak np. w chorobie Rendu-Oslera-Webera (Brown i wsp., 2005).

Przetoki tętniczo-żyłne opony twardej

Przetoka tętniczo-żylna opony twardej to nieprawidłowe, z pominięciem kapilar, połączenie między tętnicami i żyłami, zlokalizowane w oponie twardej. Jest to bardzo rzadka, nabyta patologia naczyniowa. Przetoki mogą być zlokalizowane w obrębie czaszki i rdzenia. U kobiet częstsze są przetoki w obrębie czaszki, a u mężczyzn w obrębie rdzenia. Ryzyko ICH u osoby z przetoką tętniczo-żylną opony twardej szacuje się na 2% rocznie. Krwotoki śródmózgowe występują u ok. 15% chorych z przetoką. Charakterystycznym objawem dla przetoki tętniczo-żylnnej opony twardej jest wrażenie pulsowania w głowie. Inne często współistniejące objawy neurologiczne to: podwójne widzenie, osłabienie ostrości wzroku lub wytrzeszcz w przypadku lokalizacji w zatoce jamistej, obrzęk na dnie oka, utrata wzroku i objawy guza rzekomego mózgu w przypadku lokalizacji w zatoce strzałkowej górnej oraz drgawki lub postępujący niedowład w przypadku lokalizacji korowej (Brown i wsp., 2005).

Zakrzep żył wewnątrzczaszkowych

Zakrzep żył wewnątrzczaszkowych i zatok żylnych występuje dość rzadko. Na przykład w serii 12 500 kolejnych autopsji częstość tych zmian oszacowano na 0,1%. Obliczono, że 9% zgonów spowodowanych chorobami naczyniowymi mózgu jest skutkiem zakrzepu żył wewnątrzczaszkowych oraz zatok żylnych. Choroba 3 razy częściej występuje u kobiet. Opisano ponad 100 przyczyn zakrzepu żył wewnątrzczaszkowych oraz zatok żylnych i w każdym przypadku należy wykonać szczegółowe badania w celu wyjaśnienia przyczyny choroby (Stam, 2005).

Krwotok śródmózgowy jako prezentacja kliniczna tej choroby występuje stosunkowo rzadko. Znacznie częściej choroba objawia się bólem głowy, zaburzeniami świadomości czy niedowładem połowicznym spowodowanym udarem niedokrwiennym, często ukrwotocznionym. Czynnikiem ryzyka złego rokowania są zaawansowany wiek, śpiączka, zakrzep w żyłach mózdzku lub żyłach głębokich, bardzo wysokie ciśnienie śródczaszkowe, etiologia zapalna lub nowotworowa choroby, ukrwotocznienie zawału w tomografii komputerowej (CT), drgawki czy zatorowość płucna jako powikłanie choroby (Stam, 2005).

Badanie CT zwykle wykonywane w pierwszej kolejności, tak jak u wszystkich pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu, bardzo rzadko pozwala na wykazanie obecności zakrzepu w postaci hiperdensyjnej zmiany w żyłach lub zatokach żylnych. Zazwyczaj widoczne zmiany są nieswoiste, a w 30% przypadków obraz CT jest prawidłowy. Obecnie „złotym standardem” diagnostycznym jest badanie MRI, które pokazuje zakrzep w zatoce jako hiperintensywne zmiany w czasie T1 i T2. We wczesnym (do 5 dni) i późnym (po 6 tygodniach) czasie po zachorowaniu wskazane jest wykonanie wenoграфии za pomocą badania MRI lub spiralnej CT. Uzyskany w tym czasie obraz MRI nie zawsze daje jednoznaczny wynik. Konieczność wykonania konwencjonalnego badania angiograficznego można rozważyć w przypadkach zajęcia żył korowych lub niejednoznacznych wyników badania MRI (Stern, Ehtisham, 2006).

Septyczne zapalenie tętnic i septyczne tętniaki

Krwotok śródmózgowy jest powikłaniem bakteryjnego zapalenia wsierdza w 5% przypadków. Powodem krwotoku jest przede wszystkim pęknięcie zmienionego zapalnie naczynia, czasem pęknięcie tętniaka. Tętniaki septyczne pojawiają się i pękają w późniejszym okresie choroby. Najczęściej zapalenie wsierdza, powikłane ICH, jest wywołane przez gronkowca złocistego (Kase i wsp., 2004).

Choroba moya-moya

Krwotok śródmózgowy, podpajęczynówkowy czy doko-morowy jest częstą manifestacją kliniczną choroby moya-moya u dorosłych. U dzieci zazwyczaj jest to udar niedokrwienny. Większość krwotoków jest zlokalizowana w jądrach podstawy. Zdiagnozowanie choroby moya-moya jako przyczyny krwotoku jest możliwe tylko za pomocą badania angiograficznego (Kase i wsp., 2004).

Rozwarstwienie tętnic

Rozwarstwienie tętnic bardzo rzadko daje objawy ICH. Jeśli tak się zdarzy, to zazwyczaj krwotokowi towarzyszy wynaczynienie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej (Kase i wsp., 2004).

Przetoka między tętnicą szyjną wewnętrzną a zatoką jamistą

Przetoka między tętnicą szyjną wewnętrzną a zatoką jamistą jest skutkiem pęknięcia tętniaka tej tętnicy wewnątrz zatoki jamistej albo urazu. Przetoka objawia się pulsującym wytrzeszczem. W wyjątkowych przypadkach przetoce towarzyszy ICH, który jest wynikiem pęknięcia poszerzonych i przekrwionych żył zaopatrujących zatokę jamistą (Warlow i wsp., 2001).

Wzrost ciśnienia tętniczego

Nagły wzrost ciśnienia tętniczego, szczególnie u osoby z dotychczas prawidłowym ciśnieniem tętniczym, może spowodować ICH. Małe tętnice i tętniczki są stosunkowo wrażliwe na działanie zwiększonego ciśnienia perfuzji. Gwałtowne skoki ciśnienia tętniczego u osoby dotychczas zdrowej występują np. w ostrej niewydolności nerek lub w rzucawce porodowej. Skok ciśnienia tętniczego może zostać wywołany przez gwałtowny spadek temperatury, ból zęba czy elektrowstrząsy. Taka sytuacja może wystąpić też u osoby poddanej endarterektomii z powodu krytycznego zwężenia tętnicy. Wtedy po założeniu stentu dochodzi do znacznego wzrostu przepływu krwi przez mózg, który u osoby z dotychczas długotrwałym obniżeniem perfuzji może wywołać ICH (Warlow i wsp., 2001).

Antykoagulanty

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych jest odpowiedzialne za 4 do 20% ICH i zwiększa ryzyko choroby nawet do 11 razy w porównaniu z osobami niestosującymi tych leków. U osób przyjmujących przewlekłe leki przeciwzakrzepowe ryzyko ICH jest większe, gdy w MRI głowy stwierdza się leukoarajozę (Kase i wsp., 2004).

Leki przeciwplatekcyjne

Ryzyko ICH zwiększa także stosowanie aspiryny (12 przypadków na 10 000 leczonych) (He i wsp., 1998). Jest ono jeszcze większe, gdy do aspiryny jest dołączony klopidoogrel.

Leki trombolityczne

Krwotok śródmózgowy może być również powikłaniem leczenia trombolitycznego. Metaanaliza 15 badań otwartych (2639 chorych) oceniających skuteczność rtPA wykazała w udarze niedokrwiennym, że ryzyko objawowego ICH wynosi 5,2%, a objawowego i bezobjawowego łącznie 11,5% (Graham, 2003).

Niedobór czynników krzepnięcia

Krwotoki śródmózgowe mogą wystąpić w przebiegu hemofilii z niedoborem czynnika VIII, IX i rzadko XIII. Uraz głowy łatwo może spowodować ICH w tych przypadkach. Należy pamiętać, że odstęp czasowy między urazem głowy a wystąpieniem krwotoku może być stosunkowo długi (Warlow i wsp., 2001).

Białaczka i małopłytkowość

Białaczka szpikowa może być powikłana ICH nawet w 20% przypadków. Bardzo rzadko to powikłanie spotyka się w przewlekłej białaczce limfatycznej i w białaczce włochatokomórkowej. W białaczce zwykle stwierdza się mnogie krwotoki. ICH w przebiegu małopłytkowości można podejrzewać, gdy liczba płytek krwi spada poniżej $20 \times 10^9/l$ (Warlow i wsp., 2001).

Guzy wewnątrzczaszkowe

Krwotok śródmózgowy w przebiegu guza mózgu jest nierzadko skojarzony z guzami złośliwymi. Najczęściej ICH stwierdza się w przebiegu glejaka wielopostaciowego, chłoniaka i nowotworów przerzutowych (najczęściej czerniaka i *choriocarcinoma*). Krwawienie do nowotworu stwierdza się także w guzach łagodnych, np. w oponiaku, guzie przysadki czy w nerwiaku nerwu słuchowego (Warlow i wsp., 2001).

Amfetamina, kokaina i inne leki sympatykomimetyczne

Uważa się, że ICH może być spowodowany amfetaminą. Zazwyczaj dawka przekracza 20 mg. Krwotoki pojawiają się nawet do kilku minut po spożyciu amfetaminy i nie później niż kilka godzin. Krwotoki są zwykle zlokalizowane płatowo lub w istocie białej podkorowej. W angiografii stwierdza się rozsiane poszerzenia i zwężenia naczyń oraz zmiany zakrzepowe. W badaniach pośmiertnych stwierdza się zmiany o typie martwicy włóknikowatej. Używanie kokainy również może być przyczyną ICH. Krwotoki te są zwykle zlokalizowane w istocie białej podkorowej i dość często jest ich kilka (Warlow i wsp., 2001).

Leki sympatykomimetyczne stosowane np. w celu zmniejszenia apetytu albo kataru w przebiegu infekcji, podawane zarówno doustnie, jak i donosowo, mogą też wywołać ICH szczególnie u osób z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi (Warlow i wsp., 2001).

Patofizjologia

ICH powoduje dwojakie uszkodzenie mózgu: bezpośrednio niszczy tkankę nerwową oraz powoduje uszkodzenie przyległych obszarów mózgu poprzez ucisk, powodując ich niedokrwienie. Pierwszy rodzaj uszkodzenia jest nieodwracalny, drugi rodzaj uszkodzenia jest potencjalnie odwracalny (Xi i wsp., 2006). W tym drugim mechanizmie uszkodzenia mózgu wokół krwotoku zidentyfikowano cechy zarówno apoptozy (obecność komórek wrażliwych na barwienie metodą TUNEL, wzrost stężenia jądrowego czynnika $\kappa\beta$), jak i martwicy (Hickenbottom i wsp., 1999). Martwica może być skutkiem działania sił mechanicznych powstałych podczas tworzenia się krwiaka albo też może być wywołana toksycznym działaniem czynników uwalnianych z zakrzepu (Suzuki, Elbina, 1980). Za-

raz po wystąpieniu krwotoku w przyległej tkance nerwowej rozwija się obrzęk mózgu. Szczyt obrzęku mózgu na zwierzęcym modelu eksperymentalnym ICH przypada na 3. lub 4. dobę po zachorowaniu, potem nasilenie obrzęku stopniowo się zmniejsza. U ludzi obrzęk mózgu pojawia się po ok. 3 godz. po zachorowaniu, a szczyt nasilenia obrzęku przypada między 10. i 20. dobą po zachorowaniu (Zazulia i wsp., 1999).

W czasie pierwszych kilku godzin po krwotoku do powstania obrzęku mózgu przyczynia się ciśnienie hydrostatyczne i retrakcja skrzepu, w czasie której surowica przemieszcza się ze skrzepu do otaczającej tkanki. W drugiej fazie, w czasie pierwszych 2 dni po zachorowaniu, aktywowana jest kaskada krzepnięcia i produkcja trombiny. Trombina jest proteazą seryny i pełni kluczową rolę w kaskadzie krzepnięcia. Jest produkowana zaraz po wystąpieniu krwiaka. Podanie trombiny zwierzętom eksperymentalnym powoduje nacieki zapalne, tworzenie blizny, obrzęk mózgu i drgawki. Trombina bezpośrednio uszkodza barierę krew–mózg, powoduje uszkodzenie neuronów i astrocytów (Xi i wsp., 2006).

W późniejszym okresie obrzęk mózgu jest powiązany z hemolizą erytrocytów i toksycznością hemoglobiny. Podanie zhemolizowanych erytrocytów do mózgu szczurów spowodowało gwałtowny obrzęk mózgu, uszkodzenie bariery krew–mózg i DNA w komórkach nerwowych. Dodatkowo wywołało ekspresję w neuronach białek szoku cieplnego HSP 70. Domózgowe podanie hemoglobiny i produktów jej degradacji zwierzętom eksperymentalnym powodowało uszkodzenie mózgu, a hamowanie oksygenazy hemu zmniejszało obrzęk mózgu wywołany podaniem hemoglobiny. Podanie deferoksaminy zmniejszało obrzęk mózgu w tych eksperymentach (Nakamura i wsp., 2004).

Uważa się, że dominującym rodzajem obrzęku mózgu w ICH jest obrzęk naczyniowy. Wynika to z masywnego uszkodzenia bariery krew–mózg. Przez pierwsze 8–12 godz. krwotoku bariera krew–mózg jest nieprzepuszczalna dla cząsteczek o dużej masie.

W badaniach na zwierzęcych modelach eksperymentalnych krwotoku w obszarach mózgu zlokalizowanych wokół krwiaka stwierdzono niewielkie i przejściowe obniżenie przepływu mózgowego. Badania u ludzi za pomocą neuroobrazowania wykazały wokół krwiaka obszar obniżonego przepływu mózgowego, bez cech niedokrwienia (Xi i wsp., 2006).

W tkance mózgowej w otoczeniu krwotoku już w 2. dobie choroby stwierdza się nacieki komórek wielojątrząstych, a obecność aktywowanego mikrogleju – nawet do miesiąca po zachorowaniu. Komórki zapalne produkują metaloproteiny, z których np. żelatynaza B nasila uszkodzenie bariery krew–mózg. Krwotok mózgowy aktywuje również kaskadę dopełniacza, która stymuluje odpowiedź zapalną i tzw. kompleks atakujący błonę ko-

mórkową (ang. *membrane attack complex*). Ten ostatni powoduje powstanie w błonie komórkowej porów, które sprzyjają hemolizie erytrocytów w obrębie skrzepu. Kompleks atakujący błonę komórkową powoduje też śmierć neuronów, gleju, komórek śródbłonna oraz uszkodza barierę krew–mózg. Pod jego wpływem komórki uwalniają cytokiny, wolne rodniki tlenowe i białka matriksowe (Xi i wsp., 2006).

ICH stosunkowo często koreluje z następowym zanikiem mózgu. Na przykład, w badaniach na modelach eksperymentalnych krwotoku mózgu u szczura stwierdzono, że 3 miesiące po zachorowaniu objętość prądkowia po stronie krwotoku zmniejszyła się o 20%, z równoczesnym wyraźnym poszerzeniem komór (Felberg i wsp., 2002).

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne ICH zależą przede wszystkim od czasu trwania krwawienia, lokalizacji krwotoku i jego wielkości. Początek choroby jest zwykle nagły, ale w przeważającej części przypadków (60%) deficyt neurologiczny narasta w czasie minut lub godzin. Narastanie deficytu neurologicznego w czasie tłumaczy się stopniowym powiększaniem się objętości krwiaka od zachorowania. W pozostałych przypadkach choroba od początku przebiega bardzo burzliwie, z gwałtowną utratą przytomności i dużym deficytem neurologicznym.

Ból głowy przy zachorowaniu jest obecny u ok. 40% chorych. Zwykle towarzyszy ICH o większych rozmiarach i gdy dochodzi do przebicia krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej. Wczesne zaburzenia przytomności i wymioty stwierdza się u ok. 50% chorych. Nagły wzrost ciśnienia tętniczego przy zachorowaniu obserwuje się aż w 90% przypadków, natomiast drgawki na początku choroby są objawem stosunkowo rzadkim. Występują zaledwie u 5% chorych (Broderick i wsp., 1999).

Umiejscowienie ICH determinuje obraz kliniczny choroby. ICH jest najczęściej zlokalizowany w jądrach podstawy (40%), we wzgórzu (30%), płatowo (20%) i w moście lub w mózdzku (10%). Pacjenci z krwotokami zlokalizowanymi w skorupie, jądrze ogoniastym i we wzgórzu mają objawy przeciwstronnego deficytu czuciowo-ruchowego. Nasilenie deficytu ruchowego zależy od stopnia uszkodzenia torebki wewnętrznej. Pacjenci z uszkodzeniem struktur korowych mają oprócz deficytu ruchowego i czuciowego także objawy dysfunkcji korowych, tzn. afazję, zaniedbywanie połowicze, zaburzenia spojrzenia, niedowidzenie. Krwotok podnamiotowy charakteryzują objawy uszkodzenia pnia mózgu i mózdzku. Dokładne zespoły i objawy neurologiczne wynikające

z uszkodzenia poszczególnych struktur anatomicznych są opisane w rozdziale „Objawy i zespoły kliniczne udaru”.

Istotnym powikłaniem ICH jest powiększenie się objętości krwotoku. Badania amerykańskiej grupy z Cincinnati wykazały wzrost objętości krwotoku o $\frac{1}{3}$ w czasie 4 godz. po zachorowaniu aż u 26% chorych. W czasie kolejnych 12 godz. zaobserwowano wzrost objętości krwotoku u dalszych 12% chorych (Brott i wsp., 1997). Narastanie objętości krwotoku obserwuje się nawet do 48 godz. po zachorowaniu (Fujii i wsp., 1994).

Najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko powiększenia się krwotoku jest czas między zachorowaniem a pierwszym badaniem (im krótszy, tym większe ryzyko zwiększenia objętości krwotoku), objętość krwotoku (im większa, tym większe ryzyko zwiększenia objętości krwotoku), a ponadto: nieregularny kształt krwotoku, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperfibrinogemia i nadużywanie alkoholu (Kazui i wsp., 1996).

Ważnym powikłaniem ICH jest krwawienie dokomorowe, które występuje u 36–50% chorych. Krwawienie dokomorowe znacznie pogarsza rokowanie u chorych z ICH (Tuhim i wsp., 1999). Krwawienie dokomorowe może spowodować wodogłowie, inny niezależny czynnik ryzyka zgonu w przebiegu ICH.

Obrzęk mózgu rozwija się w większym lub mniejszym stopniu u wszystkich chorych z ICH i może narastać nawet do 20. doby po zachorowaniu (Zazulia i wsp., 1999).

Neuroobrazowanie

Podstawowym badaniem diagnostycznym w ICH jest CT głowy (Smith i wsp., 2005). Badanie to pokazuje hiperdensyjną zmianę (od 40 do 60 jednostek Hounsfielda), zwykle z towarzyszącym obrzękiem. Przy planowaniu zabiegu operacyjnego ważne jest wykonanie CT łącznie z rekonstrukcją w płaszczyźnie czołowej i strzałkowej. Należy pamiętać, że w rzadkich przypadkach, np. u osób z niskim hematokrytem, badanie CT może dać obraz izodensyjny krwotoku (Boyko i wsp., 1991).

Badanie MRI wykonane w ostrym okresie ICH pokazuje obraz izodensyjny w sekwencji T1 i hiperintensyjny w sekwencji T2. Zaleca się obecnie włączenie do protokołu badania ostrego ICH także techniki echo-gradient w sekwencji T2 i techniki PD. W okresie późniejszym, po ok. tygodniu, w badaniu MRI ognisko krwotoczne jest hiperintensywne zarówno w sekwencjach T1, jak i T2. W okresie przewlekłym charakterystyczną zmianą jest obecność ciemnej obwódki (hemosyderyna) widocznej w sekwencji T2, a szczególnie w technice echo-gradient T2 na obrzeżu ogniska krwotoczno (Schellinger i wsp., 2003).

Szczegółowe zalecenia dotyczące wskazań do neuroobrazowania w ICH zostały opublikowane przez EUSI (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006). Według tych zaleceń wykonywanie badań obrazowych w celu poszukiwania ewentualnej malformacji naczyń mózgowych nie jest standardem u chorych z nadciśnieniem tętniczym i krwotokiem zlokalizowanym w skorupie, gałce bladej, wzgórzu, torebce wewnętrznej, istocie białej okołokomorowej, moście i mózdzku. Uważa się też, że nie ma konieczności poszukiwania ewentualnej malformacji naczyniowej u osób z podejrzeniem angiopatii amyloidowej, szczególnie w przypadkach ze współistnieniem mikrokrwotoków w obrazach wykonanych techniką echo-gradient w sekwencji T2. Kontrolne badania obrazowe są wskazane u osób z obecnością krwawienia do komór oraz u osób, u których pogarsza się stan neurologiczny.

Neuroobrazowanie za pomocą angiografii rezonansu magnetycznego (angio-MRI), angiografii tomografii komputerowej (angio-CT) lub angiografii subtrakcyjnej (DSA) jest wskazane w przypadku krwotoków zlokalizowanych w strukturach głębokich mózgu, jeśli choroba występuje u osoby młodszej (brak definicji granicy wieku!), nawet z nadciśnieniem tętniczym. MRI jest zalecanym badaniem dla osób z podejrzeniem naczyniaków jamiastych i guzów mózgu. Wykonanie angio-MRI lub angio-CT zaleca się przy podejrzeniu zakrzepu zatok żylnych mózgu, natomiast przy podejrzeniu zakrzepu żył opony twardej lub żył korowych zaleca się MRI i wenografię MRI. DSA jest zalecana przy podejrzeniu malformacji naczyniowych z szybkim przepływem krwi. Uważa się, że DSA nie powinna być wykonywana w trybie pilnym. Duży krwotok może zmieniać hemodynamikę przepływu krwi w malformacji i jej nie ujawnić. W przypadku krwawienia dokomorowego i konieczności podania rekombinowanego aktywatora plazminogenu (rtPA) także należy najpierw wykonać angiografię w celu wykluczenia malformacji naczyniowej. W sytuacji natychmiastowych wskazań do chirurgicznego usunięcia krwotoku należy wykonać przed zabiegiem badanie angio-CT, ewentualnie angio-MRI lub DSA.

Rokowanie

30-dniowa śmiertelność w ICH wynosi od 35 do 52%. Zaledwie 38% chorych przeżywa jeden rok (Broderick i wsp., 1993; Anderson i wsp., 1994). Śmiertelność ta jest zależna od wielkości i lokalizacji krwotoku. Krwotoki zlokalizowane w strukturach głębokich charakteryzuje znacznie większa śmiertelność niż krwotoki tej

samej wielkości zlokalizowane w strukturach płatowych. Śmiertelność 30-dniowa w krwotokach głębokich o objętości powyżej 60 cm³ wynosi 93%, a w krwotokach płatowych o tej samej objętości 73%. Śmiertelność 30-dniowa w krwotokach o objętości od 30 do 60 cm³ zlokalizowanych w strukturach głębokich wynosi 64%, w krwotokach płatowych – 60%, a w krwotokach do mózdzku – 75%. Śmiertelność 30-dniowa u osób z krwotokami poniżej 30 cm³ jest najmniejsza w krwotokach płatowych i wynosi 7%, w krwotokach głębokich 23%, a w krwotokach do mózdzku 75% (Broderick i wsp., 1999). Innymi czynnikami determinującymi gorsze rokowanie jest nasilenie deficytu neurologicznego, wiek powyżej 80 lat, podnamiotowa lokalizacja krwotoku i krwawienie dokomorowe.

ICH jest odpowiedzialny także za znaczne pogorszenie jakości życia osób, które przeżyły. Tylko 20% osiąga samodzielność pół roku po zachorowaniu.

Profilaktyka

Niewiele badań było ukierunkowanych na ocenę skuteczności strategii profilaktycznych w prewencji ICH. Uważa się powszechnie, że najważniejsze w tym zakresie jest leczenie nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że leczenie nadciśnienia zmniejsza ryzyko ICH o 50% (Gillman i wsp., 1995). Badanie Framingham udokumentowało z kolei, że czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania jest dieta bogata w warzywa i owoce. Ważne jest również zaprzestanie palenia papierosów i picie alkoholu tylko w niewielkich ilościach (do 2 jednostek dziennie). Zalecane jest też unikanie stosowania amfetaminy, kokainy i innych sympatykomimetyków, a także regularne monitorowanie leczenia antykoagulantami i właściwa kwalifikacja pacjentów do tego leczenia. Ważne jest przestrzeganie protokołu włączania leczenia trombolitycznego, bo – jak udokumentowano – jego nieprzebranie jest najczęstszą przyczyną ICH w tej grupie chorych (Broderick i wsp., 1999).

Leczenie

ICH jest stanem zagrożenia życia i każdy przypadek powinien być leczony w szpitalu. Zalecane jest leczenie w wyspecjalizowanym ośrodku neurologicznym lub neurochirurgicznym. Leczenie w takich ośrodkach znacznie zmniejsza śmiertelność w porównaniu z leczeniem w ośrodkach ogólnej intensywnej terapii (23–38%

vs 25–83%) (Diringer, Edwards, 2001). Leczenie ICH jest ukierunkowane na:

- 1) podtrzymanie funkcji życiowych, leczenie objawowe i leczenie powikłań krwotoku;
- 2) leczenie zachowawcze, które ma zmniejszyć narastanie krwiaka;
- 3) leczenie chirurgiczne, które ma na celu usunięcie przyczyny krwotoku lub usunięcie samego krwotoku.

Leczenie ICH powinno być oparte na rekomendacjach EUSI (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006).

Zasady postępowania w ICH oparte na rekomendacjach EUSI

1. Wszyscy chorzy z ICH powinni być leczeni na oddziałach udarowych lub oddziałach intensywnej terapii, jeśli stan pacjenta tego wymaga. Leczenie na oddziałach udarowych znacznie poprawia rokowanie w tej grupie chorych. Stałe monitorowanie stanu serca jest rekomendowane w czasie do 72 godz. po zachorowaniu, szczególnie u osób z kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, z objawami niewydolności krążenia, nieprawidłowościami w wyjściowym zapisie EKG i w przypadku krwotoków obejmujących korę wysp (siła zaleceń: C).

2. Leczenie przeciwnadciśnieniowe należy wdrożyć w przypadku ICH z równoczesną niewydolnością krążenia, rozwarstwieniem aorty, ostrym zawałem serca i ostrą niewydolnością nerek (klasa IV wiarygodności).

3. Zaleca się rutynowe obniżanie ciśnienia tętniczego. W leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego u osób z ICH należy przestrzegać następujących zasad (klasa IV wiarygodności):

- a) ciśnienie tętnicze skurczowe przekraczające wartość 180 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe przekraczające wartość 105 mm Hg u osoby z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub z obecnością objawów wskazujących na przewlekłe nadciśnienie (charakterystyczne zmiany w EKG i na dnie oka) wymaga obniżenia wartości ciśnienia tętniczego do 170/100 mm Hg (lub średniego ciśnienia tętniczego 125 mm Hg);
- b) ciśnienie tętnicze skurczowe przekraczające 160 mm Hg, a rozkurczowe 95 mm Hg u osoby z nieznanym wywiadem w kierunku nadciśnienia wymaga obniżenia wartości do 150/90 mm Hg (lub średniego ciśnienia tętniczego 110 mm Hg);
- c) obniżanie średniego ciśnienia tętniczego powyżej 20% wartości wyjściowej jest niewskazane;

- d) u osób z monitorowaniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego należy utrzymać taką wartość ciśnienia tętniczego, aby zapewniała utrzymanie mózgowego ciśnienia perfuzji powyżej 70 mm Hg.

Leki rekomendowane do obniżania ciśnienia tętniczego u osób z ICH to: labetalol, urapidyl, nitroprusydek sodu, nitrogliceryna i kaptopryl. Podawanie doustnej nifedypiny jest przeciwwskazane.

4. Przewlekłe monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego należy rozważyć u osób, które wymagają sztucznej wentylacji (klasa IV wiarygodności).

5. Terapia przeciwochrząstka powinna być wdrożona, jeśli pogorszenie stanu neurologicznego jest wynikiem narastającego obrzęku mózgu w neuroobrazowaniu (klasa IV wiarygodności).

6. Leczenie farmakologiczne obrzęku mózgu należy prowadzić za pomocą glicerolu, mannitolu lub hiper-HAES. Kontrolowana hiperwentylacja jest wskazana na krótki okres w przypadku gwałtownego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego (klasa IV wiarygodności).

7. Pończochy uciskowe lub przerywana kompresja pneumatyczna są wskazane jako profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych już od momentu zachorowania u osób z niedowładem kończyn (klasa IV wiarygodności). Po 24 godz. od zachorowania u osób z niedowładem można rozważyć włączenie profilaktycznej dawki heparyny lub heparyn niskocząsteczkowych (klasa IV wiarygodności).

8. Nie ma wskazań do powszechnego zapobiegawczego stosowania leków przeciwdrgawkowych. Takie leczenie można rozważyć u niektórych pacjentów z krwotokiem płatowym (siła zaleceń: C). Jeśli drgawki się pojawiają, leczenie należy włączać wg przyjętych reguł. Leczenie przeciwdrgawkowe należy kontynuować przez okres 30 dni. Potem należy stopniowo zredukować dawkę leku lub go wycofać. Jeśli drgawki pojawiają się ponownie, należy włączyć leczenie przeciwpadaczkowe na stałe.

9. Zasady monitorowania stanu ogólnego (leczenie hiperglikemii, hipertermii, utrzymanie prawidłowej gospodarki płynami i żywienie, prewencja zachłystowego zapalenia płuc i odleżyn) są takie same jak w przypadku udaru niedokrwiennego.

10. Wczesne uruchomienie pacjentów jest rekomendowane, chyba że chory ma objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

11. Zaleca się jak najwcześniejsze wdrożenie rehabilitacji wg zasad obowiązujących w udarze niedokrwiennym.

Leczenie zachowawcze (hemostatyczne)

Próby terapeutyczne z zastosowaniem kwasu epsilon-aminokapronowego, aprotyniny i kwasu traneksamowego nie były skuteczne w leczeniu ICH (Mayer i wsp., 2005). Opublikowane ostatnio wyniki badania fazy IIB oceniające skuteczność rekombinowanego czynnika VIIa (rVIIa) w leczeniu ICH do 4 godz. po zachorowaniu wykazały, że leczenie to zmniejsza istotnie narastanie objętości krwiaka, zmniejsza ryzyko względne zgonu o 38% i poprawia jakość życia tych, którzy przeżyli, przy 5% częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych. Obecnie prowadzone jest badanie III fazy (*Factor Seven for Acute Haemorrhagic Stroke Treatment Trial – FAST*), oceniające skuteczność rVIIa u chorych z samoistnym ICH (Mayer, 2007).

Leczenie chirurgiczne

Krwotoki nadnamiotowe bez obecności tętniaków

Metaanaliza 12 prospektywnych badań analizujących skuteczność chirurgicznej ewakuacji krwotoków nadnamiotowych (n = 1183) w porównaniu z leczeniem zachowawczym (n = 1182) wykazała podobną skuteczność obu terapii (OR = 0,85, 95% CI: 0,71–1,02). Potencjalnie niekorzystny wpływ na rokowanie obecności krwi w komorach w żadnym z tych badań nie był analizowany.

Największe z dotychczas opublikowanych badań analizujących skuteczność wczesnej (do 24 godz.) chirurgicznej ewakuacji krwiaka w porównaniu z wczesnym leczeniem zachowawczym (z możliwością leczenia chirurgicznego) w przypadku pogorszenia stanu neurologicznego nie wykazało także przewagi jednej terapii nad drugą (OR = 0,89, 95% CI: 0,66–1,19). Dodatkowa analiza wykazała istotne korzyści leczenia chirurgicznego u osób, u których wystąpiło pogorszenie stanu neurologicznego (z 12 do 9 pkt. w skali *Glasgow Coma Scale*) oraz u osób z powierzchowną lokalizacją krwotoku (mniej niż 1 cm od powierzchni mózgu) (Mendelow i wsp., 2005). Nie ma wskazań do leczenia chirurgicznego krwotoków zlokalizowanych w głębokich strukturach mózgu. W tych przypadkach można rozważyć stereotaktyczne usunięcie krwotoku. Należy pamiętać, że wskazania do powszechnego stosowania takiej terapii są bardzo słabo udokumentowane.

Krwotoki podnamiotowe bez malfomacji naczyniowej

Leczenie operacyjne jest wskazane w sytuacji narastania objawów neurologicznych wynikających z ucisku na pień mózgu lub z powiększającego wodogłowia. Zazwyczaj do takiego leczenia kwalifikują się przypadki, w których średnica krwiaka jest większa niż 2 cm (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006).

Krwotoki dokomorowe

Krwawienie dokomorowe znacznie pogarsza rokowanie w ICH. Może spowodować wystąpienie wodogłowia. Skuteczną terapią jest wtedy drenaż dokomorowy. W celu upłynnienia krwi i ułatwienia jej ewakuacji podaje się dokomorowo urokinazę lub rtPA. Skuteczność tej metody leczenia wymaga jeszcze potwierdzenia w kolejnych próbach klinicznych (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006).

Leczenie specyficznych przyczyn krwotoku śródmózgowego

Leczenie ICH spowodowanego antykoagulantami

W przypadku ICH spowodowanego leczeniem doustnymi antykoagulantami zaleca się natychmiastowe wdrożenie terapii mającej na celu normalizację wskaźnika INR. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu koncentratu kompleksu protrombiny lub świeżo mrożonego osocza i witaminy K. W przypadku ICH spowodowanego heparyną należy zastosować siarczan protaminy (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006).

Leczenie zakrzepu żył wewnątrzczaszkowych i zatok żylnych

Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego w zakrzepie żył wewnątrzczaszkowych i zatok żylnych opierają się na wynikach 2 badań przeprowadzonych na niewielkim materiale. Trudno jest więc ocenić, jaką naprawdę wartość ma leczenie przeciwzakrzepowe w tym przypadku.

Badanie niemieckie porównujące heparynę podawaną dożylnie z placebo zostało przerwane już po za-

kwalifikowaniu 20 chorych, ponieważ uzyskane wyniki jednoznacznie wskazywały na przewagę leczenia przeciwzakrzepowego. Okazało się, że 8 pacjentów z grupy leczonej heparyną całkowicie powróciło do zdrowia i tylko jedna osoba z grupy leczonej placebo. Dodatkowo w grupie leczonej heparyną nie odnotowano ani jednego zgonu, a w grupie placebo aż 3 zgony (Einhaupl i wsp., 1991). Badanie holenderskie przeprowadzone u 60 pacjentów porównywało skuteczność placebo z niskocząsteczkową heparyną (nadroparyną) podawaną przez 3 tygodnie, z następnym doustnym antykoagulantem podawanym przez następne 10 tygodni. To badanie z kolei nie wykazało przewagi jednej terapii nad drugą (de Bruijn, Stam, 1999). Metaanaliza 2 wyżej wymienionych badań wykazała, że leczenie heparyną zmniejsza śmiertelność o 14%, a zależność od innych osób i śmiertelność łącznie – o 15%. Istnieją w piśmiennictwie opisy pojedynczych przypadków lub kilkusobowych grup pacjentów, u których wykazano skuteczność trombolizy dożylniej lub miejscowej. Obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania tej terapii. Nie ma również jednoznacznej opinii co do powszechnego profilaktycznego stosowania leków przeciwkrwotocznych u tych pacjentów (Ehtisham, Stern, 2006).

Leczenie naczyń jamistych

Pacjenci bez objawów powinni być regularnie monitorowani. Badanie MRI powinno być wykonywane co rok lub co 2 lata. Naczyniaki jamiste mają stosunkowo łagodny przebieg, dlatego wskazanie do resekcji pojawia się tylko w przypadku, gdy naczyniak rośnie lub staje się objawowy. Powierzchnowe umiejscowienie naczyniaka jamistego w rejonach mózgu niezwiązanych z ważnymi życiowo obszarami jest wskazaniem do usunięcia naczyniaka za pomocą stereotaksji. Naczyniak jamisty umiejscowiony w rejonach mózgu związanych z ważnymi życiowo obszarami należy obserwować lub usunąć stereotaktycznie po przeanalizowaniu korzyści i ryzyka w poszczególnych przypadkach.

Stopniowy wzrost naczyniaka jamistego z objawami efektu masy jest wskazaniem do jego resekcji za pomocą stereotaksji. Obecność dostępnego operacyjnie pojedynczego naczyniaka jamistego u osoby, która ma napady padaczkowe, jest wskazaniem do usunięcia operacyjnego naczyniaka. Optymalny moment wykonania zabiegu należy ustalić indywidualnie, w zależności od lokalizacji naczyniaka, dostępności operacyjnej, nasilenia padaczki i wrażliwości na leczenie operacyjne. Pojedynczy naczyniak u osoby ze skroniowymi napadami padaczkowymi jest również wskazaniem do jego usunięcia.

Głęboka lokalizacja naczyniaka jamistego jest wskazaniem do obserwacji zmiany, chyba że pojawiają się

nawracające krwotoki lub naczyniak jamisty jest zlokalizowany w komorach mózgu. Wtedy wskazane jest jego usunięcie operacyjne. Liczne naczyniaki jamiste powinny być regularnie monitorowane. Interwencja chirurgiczna powinna być podejmowana w przypadkach powiększenia się naczyniaków i pojawienia się nowych objawów neurologicznych. Nie należy usuwać równocześnie współistniejących z naczyniakami jamistymi naczyniaków żylnych (Raychaudhuri i wsp., 2005).

Leczenie przetoki tętniczo-żylniej opony twardej

Wskazaniem do szybkiego leczenia operacyjnego (chirurgicznego usunięcia przetoki lub embolizacji) jest ICH lub krwotok podpajęczynówkowy, drgawki, postępujący deficyt neurologiczny z zaburzeniami widzenia, wynikający z lokalizacji przetoki w obrębie zatoki jamistej. W innych przypadkach leczenie operacyjne należy rozważyć indywidualnie (Brown i wsp., 2005).

Leczenie krwotoków do guzów wewnątrzczaszkowych

Postępowanie jest zdeterminowane stanem chorego – przy zagrażającym wgłobieniu należy wykonać odbarczenie operacyjne. U wielu chorych dopiero powtórne, wykonane w trybie odległym, badania CT i MRI pozwalają na wykrycie właściwej przyczyny krwotoku (The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee, 2006).

Szczególnym rodzajem krwawienia do guza jest udar przysadki. Choroba manifestuje się nagłym, silnym bólem głowy z zaburzeniami widzenia oraz z niedowładami nerwów gałkoruchowych, co spowodowane jest uciskiem zatoki jamistej i nerwów przebiegających w ścianie zatoki oraz w jej świetle. Udar przysadki może być przyczyną trwałego lub przejściowego zaniewidzenia. W udarze przysadki możemy mieć też do czynienia z przebicciem krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej i z krwotokiem podpajęczynówkowym. Częstość wystąpienia tego powikłania w makrocruciolakach wynosi od 3 do 17%.

Piśmiennictwo

Anderson C.S., Chakera T.M., Stewart-Wynne E.G., Jamrozik K.G. (1994), *Spectrum of primary intracerebral hemorrhage in Perth, Western Australia, 1989–1990: incidence and outcome*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 57, 936–940.

- Ariesen M.J., Claus S.P., Rinkel G.J.E., Algra A. (2003), *Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population. A systematic review*. Stroke, 34, 2060–2066
- Boyko O.B., Cooper D.F., Grossman C.B., (1991), *Contrast-enhanced CT of acute isodense subdural hematoma*. Am. J. Neuroradiol., 12, 341–343.
- Broderick J., Brott T., Duldner J.E., Tomsik T., Huster G. (1993), *Volume of intraventricular hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality*. Stroke, 24, 987–993.
- Broderick J.P., Adams H.P. Jr, Barsan W., Feinberg W., Feldmann E., Grotta J., Kase C., Krieger D., Mayberg M., Tilley B., Zabramski J.M., Zuccarello M. (1999), *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, 30, 905–915.
- Brott T., Broderick J., Kothari R., Barsan W., Tomsick T., Sauerbeck L., Spilker J., Duldner J., Khoury J. (1997), *Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage*. Stroke, 28, 1–5.
- Brown R.D. Jr, Flemming K.D., Meyer F.B., Cloft H.J., Pollock B.E., Link M.L. (2005), *Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations*. Mayo Clin. Proc., 80, 269–281.
- Butcher K.S., Baird T., MacGregor L., Desmond P., Tress B., Davis S. (2004), *Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage in plasma derived*. Stroke, 35, 1879–1885.
- Charcot J.M., Bouchard C. (1868), *Nouvelles recherches sur la pathogenie de l'hémorragie cérébrale*. Arch. Physiol. Norm. Pathol., 1, 110.
- de Bruijn S.F., Stam J. (1999), *Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis*. Stroke, 30, 484–488.
- Dereck L., Nighoghossian N., Hermier M., Adeleine P., Philippeau F., Honnorat J., Yimaz H., Dardel P., Froment J.C., Trouillas P. (2004), *Thrombolysis for ischemic stroke in patients with old microbleeds or pretreatment MRI*. Cerebrovasc. Dis., 17, 238–241.
- Diringer M.N., Edwards D.F. (2001), *Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage*. Crit. Care Med., 29, 635–640.
- Donahue R.P., Abbott R.D., Reed D.M., Yano K. (1986), *Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program*. JAMA, 255, 2311–2314.
- Ehtisham A., Stern B.J. (2006), *Cerebral venous thrombosis: a review*. Neurologist, 12, 32–38.
- Einhaupt K.M., Villringer A., Meister W., Mehraein S., Garner C., Pellkofer M., Haberl R.L., Pfister H.W., Schmiedek P. (1991), *Heparin treatment in sinus venous thrombosis*. Lancet, 338, 597–600.
- Fan Y.H., Zhang L., Lam W.W., Mok V.C., Wong K.S. (2003), *Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke*. Stroke, 32, 2459–2462.
- Felberg R.A., Grotta J.C., Shirzadi A.L., Strong R., Narayana P., Hill-Felberg S.J., Aronowski J. (2002), *Cell death in experimental intracerebral hemorrhage: the „black hole” model of hemorrhagic damage*. Ann. Neurol., 51, 517–524.
- Ferro J.M. (2006), *Update on intracerebral haemorrhage*. J. Neurol., 253, 985–999.
- Fisher C.M. (1971), *Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage*. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 30, 536–550.

- Fujii Y., Tanaka R., Takeuchi S., Koike T., Minakawa T., Sasaki O. (1994), *Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage*. *J. Neurosurg.*, 80, 51–57.
- Gillman M.W., Cupples L.A., Gagnon D., Posner B.M., Ellison R.C., Castelli W.P., Wolf P.A. (1995), *Protective effect of fruits and vegetables on the development of stroke in men*. *JAMA*, 273, 1113–1117.
- Graham G.D., (2003), *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice. A meta-analysis of safety data*. *Stroke*, 34, 2847–2850.
- He J., Whelton P.K., Vu B., Klag M.J. (1998), *Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *JAMA*, 280, 1930–1935.
- Hickenbottom S.L., Grotta J.C., Strong R., Denner L.A., Aronowski J. (1999), *Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats*. *Stroke*, 30, 2472–2477.
- Juvela S., Hillbom M., Palomaki H. (1995), *Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 26, 1558–1564.
- Kase C.S., Mohr J.P., Caplan L. (2004), *Intracerebral hemorrhage* [w:] Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J.C., Weir B., Wolf P.A. (red.), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 327–376.
- Kazui S., Natritomi H., Yamamoto H., Sawada T., Yamaguchi T. (1996), *Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course*. *Stroke*, 27, 1783–1787.
- Kurth T., Kase C.S., Berger K., Schaeffner E.S., Buring J.E., Gaziano J.M. (2003), *Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men*. *Stroke*, 34, 1151–1155.
- Kurth T., Kase S.C., Berger K., Gaziano J.M., Cook N.R., Buring J.E. (2003), *Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in women*. *Stroke*, 34, 2792–2795.
- Lastilla M. (2006), *Lacunar infarct*. *Clin. Exp. Hypertens*, 28, 205–215.
- Lebovitz D.L., Sacco R.L. (2001), *Intracerebral hemorrhage: update*. *Curr. Opin. Neurol.*, 14, 103–108.
- Matsuoka H., Hamada R. (2002), *Role of thrombin in CSN damage associated with intracerebral hemorrhage. Opportunity for pharmacological intervention?* *CNS Drugs*, 16, 509–516.
- Mayer S.A. (2007), *Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 38, 763–767.
- Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K., Broderick J., Davis S., Diringer M.N., Skolnick B.E., Steiner T. (2005), *Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*. *N. Engl. J. Med.*, 352, 777–785.
- Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M., Murray G.D., Teasdale G.M., Hope D.T., Karimi A., Shaw M.D., Barrer D.H. (2005), *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH): a randomized trial*. *Lancet*, 9457, 387–397.
- Nakamura T., Keep R., Hua Y., Sdchallert T., Hoff J., Xi G. (2004), *Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage*. *J. Neurosurg.*, 100, 672–678.
- Ojemann R.G., Crowell R.M., Ogilvy C.S. (1993), *Management of cranial and spinal cavernous angiomas (honored guest lecture)*. *Clin. Neurosurg.*, 40, 98–123.
- PROGRESS Collaborative Group (2001), *Randomized trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack*. *Lancet*, 358, 1033–1041.
- Qureshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P., Batjer H.H., Hondo H., Hanley D.F. (2001), *Medical progress: spontaneous intracerebral hemorrhage*. *N. Engl. J. Med.*, 344, 1450–1460.
- Raychaudhuri R., Batjer H.H., Awad I.A. (2005), *Intracranial cavernous angioma: a practical review of clinical and biological aspects*. *Surg. Neurol.*, 63, 319–38.
- Schellinger P.D., Fiebich J.B., Hoffmann K., Becker K., Orakcioglu B., Kollmar R., Juttler E., Schramm P., Schwab S., Sartor K., Hacke W. (2003), *Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra?* *Stroke*, 34, 1674–1679.
- Smith E.E., Rosand J., Greenberg S.M. (2004), *Hemorrhagic stroke*. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 15, 259–272.
- Song Y.M., Sung J., Lawlor D.A., Smith G.D., Shin Y., Ebrahim S. (2004), *Blood pressure, hemorrhagic stroke, and ischemic stroke: the Korean national prospective occupational cohort study*. *BMJ*, 328, 324–325.
- Stam J. (2005), *Thrombosis of the cerebral veins and sinuses*. *N. Engl. J. Med.*, 28, 352, 1791–1798.
- Stern B.J., Ehtisham A. (2006), *Cerebral venous thrombosis*. *Neurologist*, 12, 32–38.
- Suzuki J., Elbina T. (1980), *Sequential changes in tissue surrounding ICH* [w:] Pia H.W., Longmaid C., Zierski J. (red), *Spontaneous intracerebral hematomas*, Springer, Berlin, 121–128
- The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee (2006), *Recommendations for the management of intracranial hemorrhage – part I: Spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Cerebrovasc. Dis.*, 22, 294–316.
- Tuhim S., Horowitz D.R., Sacher M., Godbold J.H. (1999), *Volume of ventricular blood in supratentorial intracerebral hemorrhage*. *Crit. Care Med.*, 27, 617–621.
- Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., Hankey G.J., Sandercock P.A.G., Bamford J.M., Wardlaw J.M. (2001), *What causes this intracerebral hemorrhage?* [w:] Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., Hankey G.J., Sandercock P.A.G., Bamford J.M., Wardlaw J.M. (red.), *Stroke A practical Guide to Management*. 2nd ed. United Kingdom, Blackwell Science Ltd, London, 339–375.
- Wong K.S., Chan Y.L., Liu J.Y., Gao S., Lam W.W. (2003), *Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin associated intracerebral hemorrhages*. *Neurology*, 60, 511–513.
- Woo D., Kaushal R., Chakraborty R., Woo J., Haverbusch M., Sekar P., Kissela B., Pancioli A., Jauch E., Kleindorfer D., Flaherty M., Schneider A., Khatri P., Sauerbeck L., Khoury J., Deka R., Broderick J. (2005), *Association of apolipoprotein E4 and haplotypes of the apolipoprotein E gene with lobar intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 36, 1874–1879.
- Xi G., Keep R.F., Hoff J.T. (2006), *Mechanism of brain injury after intracerebral haemorrhage*. *Lancet Neurol.*, 5, 53–63.
- Zazulia A.R., Diringer M.N., Derdeyn C.P., Powers W.J. (1999), *Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 30, 1167–1173.