

ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Κωμαϊτης Σ, Καλύβας Α, Στράντζαλης Γ.

Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ευαγγελισμός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως Αυτόματη Εγκεφαλική Αιμορραγία (ΑΕΑ) ορίζεται η εντοπισμένη συλλογή αίματος εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή του κοιλιακού συστήματος, η οποία δεν αποδίδεται σε τραυματική αιτιολογία. Πρόκειται για μία, ετερογενή όσον αφορά στην αιτιολογία της, νοσολογική οντότητα που σχετίζεται με ένα σύνολο διαφορετικών υποκείμενων διαταραχών. Αντιπροσωπεύει συνολικά το 10-15% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Παρά τις εξελίξεις στα θεραπευτικά πρωτόκολλα κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η πρόοδος στη βελτίωση της έκβασης των περιστατικών είναι πτωχή.

Πρώτη προτεραιότητα κατά τη διαχείριση του ασθενούς με αυτόματη εγκεφαλική αιμορραγία οφείλει να είναι πάντοτε η πρόληψη της περαιτέρω επέκτασης του αιματώματος. Σημαντικότεροι παράγοντες προς την κατεύθυνση αυτή είναι η άμεση διόρθωση της πηκτικότητας και ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης(ΑΠ). Πέραν αυτών ένα σύνολο μέτρων όπως η σωστή και έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ενδοκρανιακής υπέρτασης, ο έλεγχος του γλυκαιμικού προφίλ, η διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων αλλά και η αντιμετώπιση μιας ενδοκοιλιακής αιμορραγίας συμβάλλουν στην καλύτερη δυνατή έκβαση. Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών και του ορθού χρόνου χειρουργικής παρέμβασης αποτελεί κομβικό σημείο στη διαχείριση της αυτόματης εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Η υψηλή επίπτωση καθώς και η δυνητικά καταστροφική φύση της ΑΕΑ καθιστούν την τήρηση των υπαρχόντων πρωτοκόλλων και τη συνεχή μελέτη και θέσπιση νέων κανόνων για τη διαχείριση των επιμέρους προβλημάτων επιτακτική. Στο παρόν κεφάλαιο θα συνοψίζονται τα βασικότερα σημεία σχετικά με την παθογένεση, τη διάγνωση, καθώς και τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΑΕΑ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΑΕΑ αφορά στο 10-15% των ΑΕΕ και ευθύνεται για το 50% των θανάτων αυτής της αιτιολογίας. Η επίπτωσή της είναι υψηλότερη μεταξύ των αφροαμερικάνων και των ασιατών καθώς και μεταξύ των ανδρών (ιδίως όσον αφορά τις εν τω βάθει ΑΕΑ). Η ετήσια επίπτωση πλησιάζει τα 25 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος και αυξάνεται με την ηλικία (αύξηση κατά 2% ανα δεκαετία ζωής). Η πιθανότητα ανάπτυξης ΑΕΑ είναι περίπου δεκαπλάσια στα άτομα άνω των 85 ετών σε σχέση με αυτά κάτω των 45.

Παρά τις εξελίξεις στην αντιμετώπιση των ΑΕΑ η θνητότητα κατά τον πρώτο μήνα παραμένει ιδιαίτερα υψηλή (40%), ενώ κατά το πρώτο έτος αγγίζει το 54%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των θανάτων εκδηλώνεται στις μισές περίπου περιπτώσεις, κατά το πρώτο 48ωρο από την εγκατάσταση της αιμορραγίας. Είναι χαρακτηριστικό πως από τους ασθενείς με ΑΕΑ μόλις 40% θα πετύχει με την πάροδο του χρόνου λειτουργική αυτονομία.

Βασικότερες υποκείμενες παθολογίες σχετιζόμενες με την εκδήλωση ΑΕΑ είναι η αρτηριακή νόσος μικρών η μεγάλων αγγείων, η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια, η υπέρταση, οι αγγειακές δυσπλασίες, οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Σε περιπτώσεις στις οποίες υποκείμενο αίτιο δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τα παρόντα διαγνωστικά εργαλεία γίνεται λόγος για κρυπτογενή ΑΕΑ.

Η ευρεία χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε νέες ηλικίες, καθώς και η περαιτέρω ανάπτυξη του γνωστικού υποβάθρου αλλά και των πρωτοκόλλων αντιμετώπισης της ΑΕΑ αναμένεται να αλλάξει τον επιδημιολογικό χάρτη της συγκεκριμένης νόσου κατά τα επόμενα έτη.

ΑΙΤΙΑ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για πρόκληση ΑΕΑ και είναι παρούσα στο 50-70% των περιστατικών. Άτομα με ΣΑΠ > 160mmHg ή ΔΑΠ > 110mmHg έχουν 5.5 φορές περισσότερες πιθανότητες για εμφάνιση ΑΕΑ από το νορμοτασικό πληθυσμό. Υπό το παθοφυσιολογικό πρίσμα, η χρόνια ΑΥ οδηγεί σε λιπουαλίνωση, μια διεργασία χαρακτηριζόμενη από συγκέντρωση ινοβλαστών και μακροφάγων καθώς και από αντικατάσταση των λείων μυϊκών ινών με κολλαγόνο στα μικρού μεγέθους αρτηριόλια. Η κατάσταση αυτή μειώνει την ελαστικότητα και οδηγεί σε αυτόματη ρήξη των αγγείων. Συχνότερες περιοχές εντόπισης ΑΕΑ υπερτασικής αιτιολογίας αποτελούν το κέλυφος (46%), ο θάλαμος (18%), ο κερκοφόρος πυρήνας (4%), η γέφυρα (13%) και η παρεγκεφαλίδα(4%).

Δεύτερος κατά σειρά παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΑ είναι η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια, η οποία αφορά κυρίως ασθενείς μεγαλύτερους των 60 ετών. Η αγγειοπάθεια αυτού του τύπου χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση β-αμυλοειδούς στο τοίχωμα των μικρών φλοιϊκών αρτηριολίων και οδηγεί συνήθως σε λοβιακής εντόπισης αιμορραγίες. Ο ινιακός λοβός αποτελεί συχνότερη περιοχή εντόπισης αυτού του τύπου αιμορραγιών ακολουθούμενος από το μετωπιαίο, τον κροταφικό και το βρεγματικό λοβό.

Οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού οφειλόμενες είτε σε χρήση αντιπηκτικών/αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, είτε σε συγγενείς ανεπάρκειες παραγόντων ή συστηματικά νοσήματα, αποτελούν επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου, που συντελεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 15% των ΑΕΑ.

Στην αιτιολογική προσέγγιση της ΑΕΑ δε θα πρέπει κανείς να ξεχνά τα συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς αιμορραγίας μεταξύ των οποίων κυρίαρχη θέση κατέχουν τα ανευρύσματα, οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων, η κατάχρηση αλκοόλ και ουσιών (ιδιαίτερως κοκαΐνη και αμφεταμίνες), η αιμορραγική μετατροπή επί εδάφους ισχαιμικού ΑΕΕ καθώς και ορισμένοι ενδοεγκεφαλικοί όγκοι, τόσο μεταστατικοί (καρκίνος του πνεύμονα, μελάνωμα, αδenoκαρκίνωμα νεφρού, καρκίνωμα θυρεοειδούς, χοριοκαρκίνωμα), όσο και πρωτοπαθείς (γλοιοβλάστωμα και ολιγοδενδρογλοίωμα).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Οι βασικοί μηχανισμοί εγκεφαλικής βλάβης μετά από ΑΕΑ είναι:

- (1) Η **πρωτογενής εγκεφαλική βλάβη** του παρεγχύματος εξαιτίας της επέκτασης του θρόμβου και του κυτταροτοξικού οιδήματος περίξ του αιματώματος. Ο μεγαλύτερος όγκος αιματώματος αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κακής έκβασης. Τόσο το αιμάτωμα όσο και το οίδημα συμβάλουν στην ανάπτυξη

πιεστικών φαινομένων οδηγώντας σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση(ΕΚΠ), μείωση της πίεσης εγκεφαλικής διήθησης(ΠΕΔ), ισχαιμική βλάβη, πιθανό εγχολεασμό και θάνατο.

(2) Η **δευτερογενής εγκεφαλική βλάβη** έπεται χρονικά της πρωτογενούς εγκεφαλικής βλάβης και οδηγεί σε περαιτέρω νευρολογική επιδείνωση. Σε αυτήν συμβάλλουν:

- Η επέκταση του αιματώματος (που ορίζεται ως αύξηση των διαστάσεων $>1/3$ του αρχικού μεγέθους) η οποία εμφανίζεται στο 26% των ασθενών εντός μίας ώρας και στο 38% των ασθενών εντός 3 ωρών μετά την πρώτη αξονική τομογραφία. Από τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή το 50% θα εμφανίσει σε διαφορετικό χρόνο επέκταση του αιματώματος.
- το περιαιμορραγικό οίδημα το οποίο εμφανίζεται σε τουλάχιστον 50% των ασθενών με ΑΕΑ παρουσιάζει συνήθως τη μεγαλύτερη επέκταση στις 7-12 ημέρες μετά την αιμορραγία. Το περιαιμορραγικό οίδημα έχει τόσο αγγειογενές όσο και κυτταροτοξικό υπόβαθρο και χαρακτηρίζεται από περιοχές με μειωμένη αιματική διήθηση.
- Η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού αποτελεί μείζονος σημασίας συμβάν που οδηγεί σε συγκέντρωση λευκοκυττάρων και διαφυγή πρωτεϊνών του πλάσματος, θρομβίνης, αιμοσφαιρίνης, σιδήρου, ιντερλευκινών και μεταλλοπρωτεασών προς τον εγκεφαλικό ιστό. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην πρόκληση δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παρά το γεγονός ότι η εκδήλωση της ΑΕΑ φαίνεται να σχετίζεται ως επί το πλείστον με παράγοντες σχετιζόμενους με τον τρόπο ζωής, υπάρχει σαφής οικογενής προδιάθεση. Η σημαντικότερη συσχέτιση μεταξύ ΑΕΑ και γενετικών παραγόντων αφορά δύο αλληλία της απολιποπρωτεΐνης Ε που συμβάλουν στην πρόωμη εκδήλωση εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας(rs7412-ΑΡΟΕ*e2 και rs429358- ΑΡΟΕ*e4), καθώς και έναν γονιδιακό τόπο(rs2984613) που περιλαμβάνει τα γονίδια PMF1 (polyamine-modulated factor 1) και SLC25A44 (Solute carrier family 25 member 44) τα οποία σχετίζονται με υπέρταση και νόσο μικρών αγγείων. Η υπέρταση από μόνη της έχει συσχετισθεί με ένα σύνολο γονιδίων όπως το MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase), ACE (angiotensin-converting enzyme), TRHDE (Thyrotropin-releasing hormone-degrading ectoenzyme) και COL4A2 (Alpha-2 type IV collagen) τα οποία φαίνεται ότι συμβάλουν στην εκδήλωση ΑΕΑ.

Η περαιτέρω ταυτοποίηση και μελέτη γονιδίων και η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που συμβάλλουν στην εκδήλωση της ΑΕΑ είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης του εκάστοτε ασθενούς, καθώς και στη βελτιστοποίηση των φαρμακευτικών πρωτοκόλλων για την πρόληψη εκδήλωσης της ΑΕΑ.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με ΑΕΑ προσέρχονται συνήθως με εστιακή σημειολογία ανάλογη της ανατομικής κατανομής της αιμορραγίας σε συνδυασμό ή όχι με συμπτώματα/σημεία

αυξημένης ΕΚΠ που περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, υπέρταση, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία και μείωση του επιπέδου εγρήγορσης.

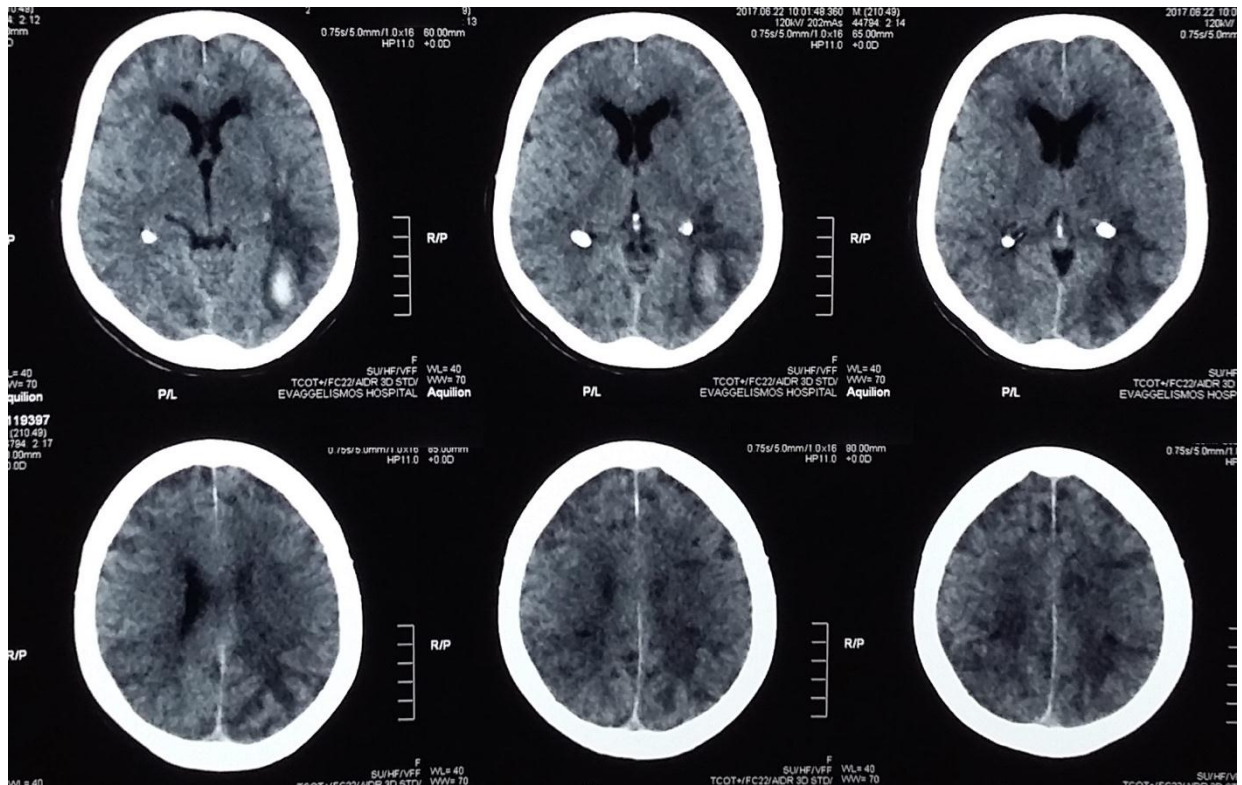
Σχεδόν 1 στους 5 ασθενείς με ΑΕΑ παρουσιάζει νευρολογική επιδείνωση (οριζόμενη ως πτώση της Κλίμακας Γλασκώβης μεγαλύτερη από 2 μονάδες) κατά την προνοσοκομειακή φάση και 1 στους 4 κατά την παραμονή του στο νοσοκομείο. Σε ασθενείς που παρουσιάζονται με εστιακή σημειολογία, ισχυρή κεφαλαλγία, εμέτους υψηλή ΣΑΠ (> 220mmHg) και αιφνίδια έκπτωση του επιπέδου εγρήγορσης η ΑΕΑ πρέπει να παραμένει υψηλά στη διαφοροδιαγνωστική διάγνωση. Πέραν της κλινικής εικόνας ένα σύντομο ιστορικό σχετικά με την παρουσία υπέρτασης, προηγούμενων ΑΕΕ, τραύματος και λήψης ή μη αντιθρομβωτικής αγωγής μπορεί να κατευθύνει διαφοροδιαγνωστικά τον ιατρό τόσο κατά την προνοσοκομειακή εκτίμηση όσο και στο χώρο των επειγόντων.

Η χρήση προκαθορισμένων κλιμάκων περιγραφής και σταδιοποίησης της κλινικής βαρύτητας, όπως η Κλίμακα της Γλασκώβης (GCS), η Κλίμακα NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), καθώς και η Κλίμακα ICH (Intracerebral Hemorrhage Score) είναι απαραίτητο εργαλείο για την καλύτερη επικοινωνία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας.

ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

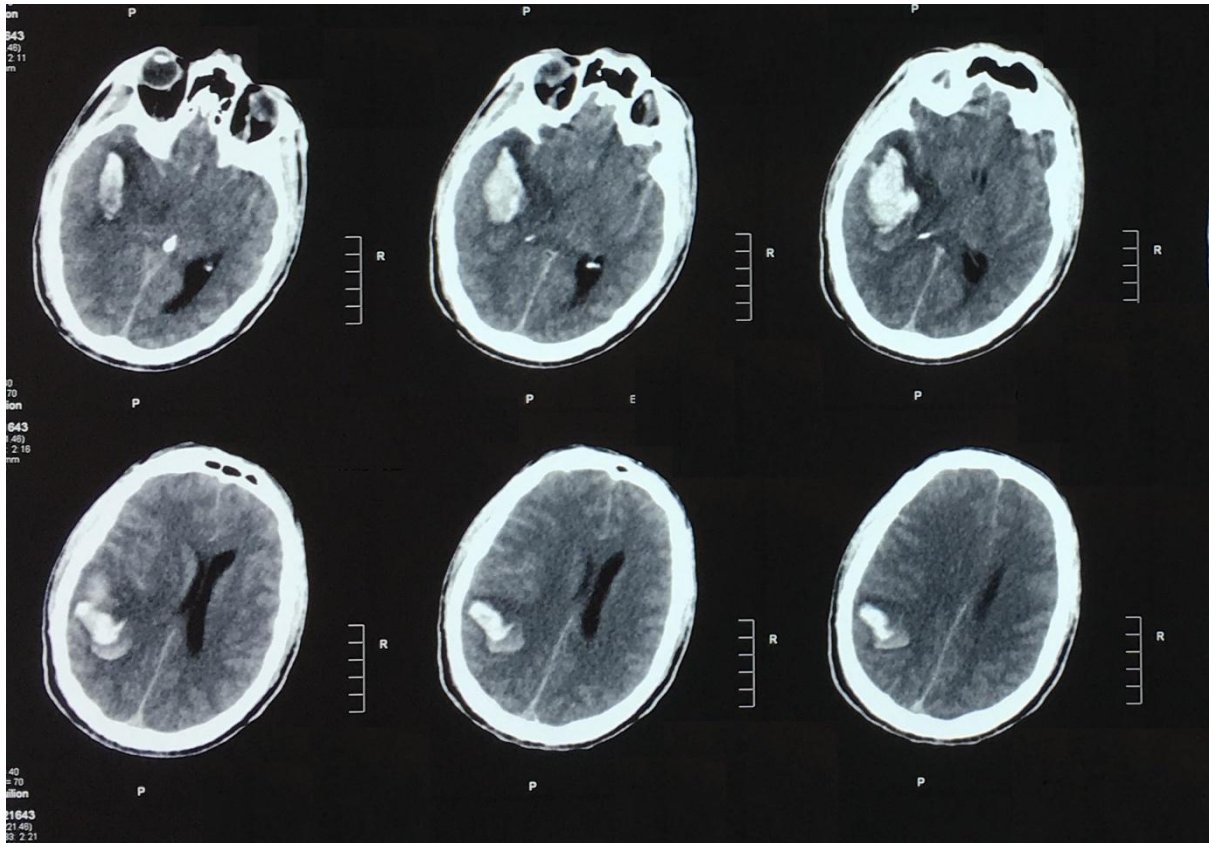
Ασθενείς με εστιακή νευρολογική σημειολογία, οποιασδήποτε φύσης νευρολογικό έλλειμμα ή σημειολογία αυξημένης ΕΚΠ θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο το ταχύτερο δυνατό. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και ιδίως οι ακολουθίες T2* (SWI) και gradient echo επιτρέπουν την ανίχνευση της αιμορραγίας σε οξεία φάση και ταυτόχρονα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για το εγκεφαλικό παρέγχυμα πέριξ της βλάβης. Παραταύτα η μαγνητική τομογραφία δεν είναι πάντοτε διαθέσιμη, είναι χρονοβόρα και συνήθως ακατάλληλη για βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό αποτελεί τη συχνότερη εξέταση για τη διάγνωση της ΑΕΑ. Η ευαισθησία της μειώνεται μετά την πάροδο των πρώτων 7 ημερών λόγω της ισόπυκνης απεικόνισης των αιμορραγικών στοιχείων.

Η αξονική αγγειογραφία και φλεβογραφία μπορεί να βοηθήσουν στην ανάδειξη αγγειακών βλαβών που συνιστούν αίτια δευτεροπαθούς ΑΕΑ, όπως οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, τα ανευρύσματα, οι μηνιγγικές αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, τα σηραγγώδη αγγειώματα καθώς και η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων. Ωστόσο η αξονική αγγειογραφία παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία της τάξεως του 74% και ειδικότητα της τάξεως του 91%. Για τον λόγο αυτόν η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) είναι απαραίτητη επί αρνητικών αποτελεσμάτων της αξονικής αγγειογραφίας, όταν η παρουσία κλινικής υποψίας για υποκείμενη αγγειακή βλάβη είναι ισχυρή (ηλικία < 65 ετών, θήλυ, μη-καπνιστής, μη τυπικό σχήμα/εντόπιση αιμορραγίας, απουσία ΑΥ – διαταραχών πηκτικότητας, ενδοκοιλιακή/υπαραχνοειδής αιμορραγία).



Εικόνα 1: Αυτόματη εγκεφαλική αιμορραγία μικρής έκτασης στην περιοχή του αριστερού ινιακού λοβού, με παρουσία περιαιμορραγικού οιδήματος.

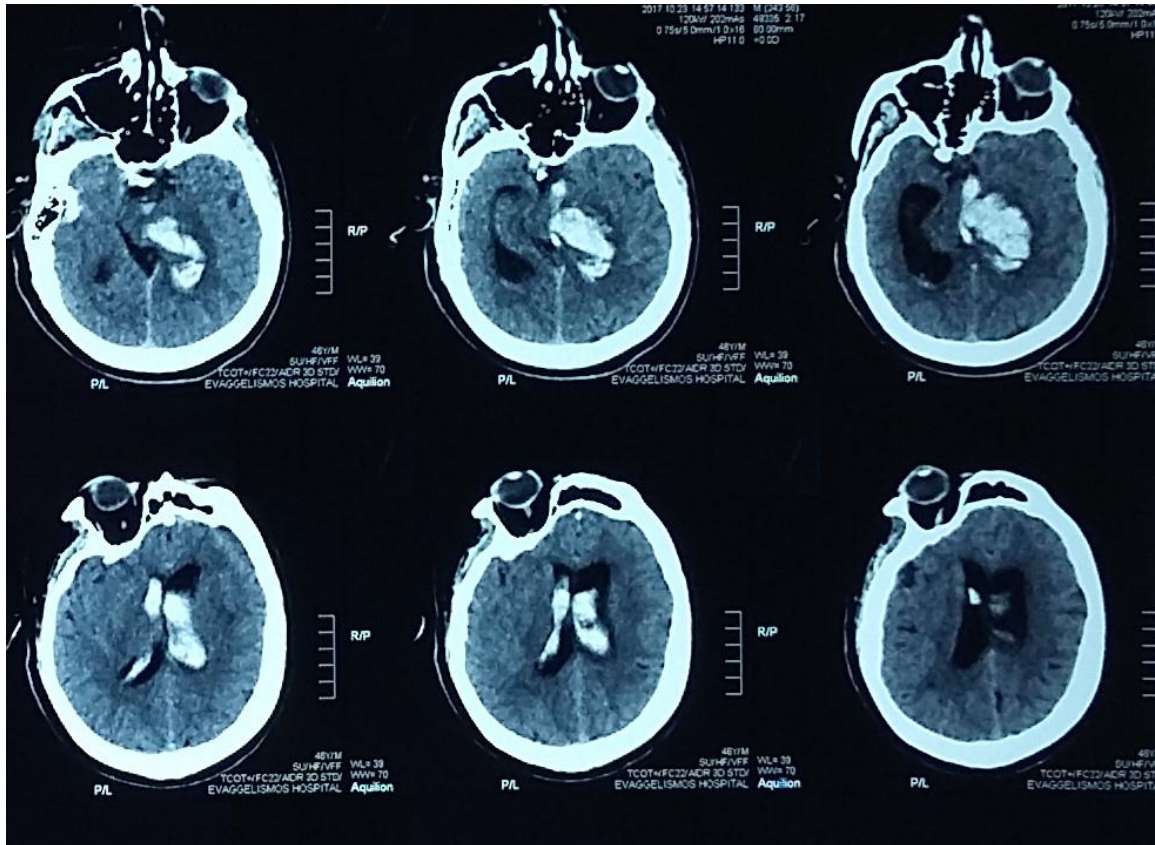
Τόσο η αξονική όσο και η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στον προσδιορισμό της θέσης και της έκτασης του αιματώματος, του οιδήματος καθώς και της πιθανής παρουσίας υδροκεφάλου. Ο όγκος του αιματώματος αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό προγνωστικό δείκτη και μπορεί εύκολα να υπολογιστεί είτε με αυτοματοποιημένες μεθόδους είτε από τον ακτινολόγο με βάση τον τύπο ABC/2. (Ως A ορίζεται η μέγιστη διάμετρος του αιματώματος σε εγκάρσιες τομές, ως B η μέγιστη διάμετρος κάθετη στην A στην ίδια τομή και C ο αριθμός των τομών στις οποίες είναι εμφανές το αιμάτωμα επί το πάχος των τομών.)



Εικόνα 2: Αυτόματη εγκεφαλική αιμοραγία στην περιοχή του δεξιού κροταφικού λοβού και του κάτω βρεγματικού λόβιου.

Το σημείο «κουκίδα» (spot sign) στην αξονική αγγειογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση της αύξησης του αιματώματος. Πρόκειται για περιοχή εξαγγείωσης του σκιαγραφικού εντός του αιματώματος. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται πιθανόν σε παρουσία συνεχιζόμενης αιμορραγίας από ραγέντα αγγεία. Το σημείο κουκίδα έχει θετική προγνωστική αξία της τάξης του 60-73% και αρνητική προγνωστική αξία της τάξης του 84%.

Επαναληπτική απεικόνιση θα πρέπει να πραγματοποιείται τυπικά σε όλους/όλες τους/τις ασθενείς με ΑΕΑ εντός των πρώτων 72 ωρών ή επί νευρολογικής επιδείνωσης.



Εικόνα 3: Παρουσία αυτόματης αιμορραγίας αριστερών βασικών γαγγλίων με ενδοκοιλιακή επέκταση.

ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Βασικό μέλημα κατά την προνοσοκομειακή διαχείριση του/της ασθενούς με ΑΕΑ πρέπει να είναι η εξασφάλιση του αεραγωγού και της αναπνευστικής του αντλίας καθώς και η καρδιαγγειακή σταθεροποίησή του. Δευτερευόντως θα πρέπει να πραγματοποιείται λήψη σύντομου ιστορικού με βασικά σημεία το χρόνο εγκατάστασης των συμπτωμάτων (τελευταία φορά που ο ασθενής ήταν καλά), το ατομικό ιστορικό, τη λήψη ή μη αντιπηκτικής/αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Κάθε τμήμα επειγόντων θα πρέπει να είναι προετοιμασμένο να διαχειριστεί ασθενείς με ΑΕΑ ή εναλλακτικά να τους/τις διακομίσει άμεσα σε ειδικό κέντρο. Βασική προϋπόθεση για τη διαχείριση ανάλογων περιστατικών είναι η παρουσία των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων (νευρολόγου, νευροακτινολόγου, νευροχειρουργού), καθώς και μονάδας εντατικής θεραπείας με κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό.

Η εξέταση του/της ασθενούς στον χώρο των επειγόντων θα πρέπει κατευθύνεται σε τρεις βασικούς άξονες που συνοψίζονται στα εξής σημεία:

1 Λήψη ιστορικού:

- Χρόνος εγκατάστασης και ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων
- Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, υπέρταση ή προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ.
- Λήψη φαρμάκων (ιδίως αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών, συμπαθητικομιμητικών)
- Ιστορικό πρόσφατου τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης.

- Λήψη ουσιών. Υποκείμενη συστηματική νόσος (ηπατική νόσος, αιματολογικά νοσήματα, νεοπλασία κοκ.)
- Αλλεργίες.

2 Φυσική εξέταση:

- Έλεγχος ζωτικών σημείων.
- Αδρή κλινική εξέταση όλων των συστημάτων
- Νευρολογική εξέταση – κατηγοριοποίηση του ασθενούς σύμφωνα με κοινώς αποδεκτές κλίμακες. Για ασθενείς σε εγρήγορση πλέον κατάλληλη είναι η κλίμακα NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ενώ για ασθενείς σε κώμα η Κλίμακα Κώματος της Γλασκόβης (GCS - Glasgow Coma Scale)

3 Εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος (ουρίας, κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών και γλυκόζης, CRP).
 - α. Η υπονατρίαμια φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και πρέπει να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά.
 - β. Τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης > 10mg/L αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επέκτασης του αιματώματος και πρώιμης νευρολογικής επιδείνωσης παράγοντες που οδηγούν σε υψηλότερη θνητότητα.
 - γ. Η παρουσία υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας αποτελεί επίσης ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς έκβασης όπως θα αναλυθεί παρακάτω
- Έλεγχος πηκτικού μηχανισμού (PT, APTT, INR)
- Τροπονίνη. Τιμές > 0.4 ng/ml εντός 24 ωρών από την προσέλευση, σχετίζονται με υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα.
- Τοξικολογικός έλεγχος
- Γενική ούρων και τέστ κυήσεως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η συνολική διαχείριση της ΑΕΑ θα πρέπει να εστιάζει στην αντιμετώπιση των παραγόντων εκείνων που είναι καθοριστικοί για την πρόγνωση του/της ασθενούς. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι

- **Έλεγχος ΑΠ.** Για τους ασθενείς με ΣΑΠ > 150mmHg και < 220mmHg η πρώιμη παρέμβαση για ρύθμιση της πίεσης στα 140mmHg είναι ασφαλής και επιθυμητή. Για ασθενείς με ΣΑΠ > 220mmHg επιθετική αγωγή με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση παραγόντων όπως η νικαρδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Ως εντατική ρύθμιση της ΑΠ ορίζεται η επίτευξη ΣΑΠ < 140mmHg εντός μίας ώρας.
- **Διόρθωση πηκτικού μηχανισμού** σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή ή πάσχουν από διαταραχές της πήξης.
- **Έλεγχος ΕΚΠ.** Παρακολούθηση ΕΚΠ – Θεραπεία υδροκεφάλου με τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιостоμίας – χορήγηση υπέρτονων/μαννιτόλης/βαρβιτουρικών.
- **Θρομβοπροφύλαξη.** Χρήση διαλείπουσας διαβαθμισμένης συμπίεσης. Έναρξη ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε κλινικοστατικούς ασθενείς μετά την απεικονιστική επιβεβαίωση παύσης της αιμορραγίας. Συστηματική αντιπηξία ή φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΕΒΦΘ ή ΠΕ.
- **Έλεγχος επιπέδων γλυκόζης.** Τόσο η υπεργλυκαιμία όσο και η υπογλυκαιμία σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση

- **Αντιμετώπιση πυρετού** ο οποίος σχετίζεται με πτωχότερη έκβαση
- **Έλεγχος επιληπτικών κρίσεων.** Οι κλινικές κρίσεις είναι συχνές σε ασθενείς με ΑΕΑ και πρέπει να θεραπεύονται. Οι υποκλινικές κρίσεις σε ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο εγρήγορσης πρέπει επίσης να θεραπεύονται.

1. Έλεγχος Αρτηριακής Πίεσης

Υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης είναι ιδιαίτερα συνήθεις μεταξύ των ασθενών με ΑΕΑ εξαιτίας πολλαπλών υποκείμενων παραγόντων όπως το στρες, ο πόνος, η αύξηση της ΕΚΠ. Η υψηλή ΣΑΠ σχετίζεται άμεσα με αύξηση των διαστάσεων του αιματώματος, νευρολογική επιδείνωση, θάνατο ή κακή λειτουργική έκβαση.

Οι μελέτες ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) και INTERACT 1 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ταχεία μείωση της ΣΑΠ σε επίπεδα κάτω των 140mmHg είναι ασφαλής. Η πρόληψη της επέκτασης του αιματώματος αποτελεί τον πιο άμεσο μηχανισμό βελτίωσης της έκβασης στους/στις ασθενείς με ΑΕΑ, όμως η μελέτη INTERACT 1 δεν επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ μείωσης της ΑΠ και πρόληψης της περαιτέρω αύξησης του αιματώματος.

Η μελέτη INTERACT2 αποτελεί τη μεγαλύτερη έως σήμερα διεθνή, πολυκεντρική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της εντατικής μείωσης της ΣΑΠ σε ασθενείς με ΑΕΑ. Αφορά 2.839 ασθενείς με ΣΑΠ μεταξύ 150 και 220mmHg, εντός 6 ωρών από την εγκατάσταση της αιμορραγίας. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε ομάδες εντατικής (ΣΑΠ < 140mmHg εντός μίας ώρας) ή συμβατικής (ΣΑΠ < 180mmHg) μείωσης της ΣΑΠ. Σύμφωνα με την εν λόγω μελέτη οι ασθενείς με τη μικρότερη επέκταση του αιματώματος και την καλύτερη έκβαση ήταν εκείνοι στους οποίους επετεύχθη ΣΑΠ < 140mmHg εντός μιας ώρας από την εγκατάσταση της αιμορραγίας.

Συμπερασματικά:

- Για τους ασθενείς με ΑΕΑ που παρουσιάζονται με ΣΑΠ μεταξύ 150 και 220mmHg η εντατική μείωση της ΣΑΠ > 140mmHg είναι ασφαλής και μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη έκβαση.
 - Για τους ασθενείς με ΣΑΠ > 220mmHg η εντατική μείωση της ΣΑΠ είναι πιθανό να οδηγήσει σε καλύτερη έκβαση, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ισχυρά δεδομένα μέχρι στιγμής.
- ## 2. Διαχείριση ασθενών με λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ή διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.

Μεγάλο ποσοστό των ασθενών που προσέρχονται με ΑΕΑ αφορά άτομα με συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της πηκτικότητας ή ασθενείς που λαμβάνουν από το στόματος αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ο ρόλος της επέκτασης του αιματώματος ως ενός από τους βασικούς προγνωστικούς παράγοντες στην έκβαση των ασθενών με ΑΕΑ, καθιστά την ταχύτατη έναρξη αιμοστατικής θεραπείας ζωτική. Η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να διαμορφώνεται ανάλογα με την εκάστοτε παθολογία ή τον λαμβανόμενο φαρμακευτικό παράγοντα. Οι συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της πηκτικότητας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα, με τη συνδρομή αιματολόγου. Για το λόγο αυτό δεν αποτελούν μέρος του παρόντος

κεφαλαίου. Στις επόμενες παραγράφους θα εστιάσουμε στη σχετιζόμενη με αντιπηκτικούς ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ΑΕΑ.

α. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ

Η χρήση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (VKAs) έχει αυξηθεί ραγδαία κατά την τελευταία δεκαετία καθώς τα εν λόγω φάρμακα αποτελούν την πρώτη επιλογή για την πρόληψη εμβολικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή. Περίπου 1 στους 5 ασθενείς με ΑΕΑ λαμβάνει VKAs ενώ η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ευθύνεται για το 90% συνολικά των σχετιζόμενων με VKAs θανάτων.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος VKAs συνιστάται ταχεία διόρθωση του INR. Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τα τελευταία έτη πλειάδα παραγόντων. Μεταξύ αυτών η βιταμίνη Κ, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma - FFP), τα συγκεντρώματα συμπλέγματος προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrates - PCCs), τα ενεργοποιημένα συμπλέγματα με δράση παράκαμψης του ανταγωνιστή του παράγοντα VIII (PCC FEIBA – factor eight inhibitor bypassing activity) καθώς και ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (rFVIIa) κατέχουν κυρίαρχο ρόλο.

Η χορήγηση ενδοφλεβίως βιταμίνης Κ φαίνεται να είναι από μόνη της ανεπαρκής κατά τις πρώτες ώρες μετά την εγκατάσταση της αιμορραγίας, καθώς η δράση της ξεκινά μετά τις 2 ώρες και επιτυγχάνει μέγιστα επίπεδα στο 24ωρο. Για τον λόγο αυτόν η βιταμίνη Κ θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντοτε ως συμπληρωματική θεραπεία σε δόση 5-10mg.

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αντικαθιστά άμεσα τους πηκτικούς παράγοντες. Χορηγείται συνήθως παράλληλα με τη βιταμίνη Κ, όμως ο χρόνος που χρειάζεται για την προετοιμασία του το καθιστά ανεπαρκή θεραπευτική επιλογή ιδίως κατά την οξεία φάση της ΑΕΑ.

Τα συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCCs) αποτελούν βιολογικά ανενεργούς, εξαρτώμενους από τη βιταμίνη Κ παράγοντες πήξης (παράγοντες II, VII, IX, X καθώς και πρωτείνες C και S). Υπερέχουν έναντι του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος λόγω της μη πρόκλησης διασταυρούμενων αντιδράσεων, της μη μεταφοράς λοιμωδών παραγόντων και της ταχύτερης διόρθωσης του INR. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να διορθώσουν ταχύτατα (εντός λεπτών) το INR ωστόσο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η INCH, μία τυχαίοποιημένη μελέτη-σύγκριση PCCs και FFP διεκόπη πρόωρα λόγω της σαφούς υπεροχής των συμπυκνωμένων συμπλεγμάτων προθρομβίνης έναντι του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στη διόρθωση του INR εντός 3 ωρών σε ασθενείς με ΑΕΑ.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες ως σήμερα εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (rFVIIa) σε ασθενείς με ΑΕΑ. Αμφότερες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο rFVIIa μειώνει σημαντικά την πιθανότητα αύξησης του αιματώματος χωρίς όμως να σχετίζεται σαφώς με καλύτερη λειτουργική έκβαση.

β. ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΕΕ

Οι νέας γενιάς αντιπηκτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους άμεσους ανταγωνιστές της θρομβίνης (DTIs) και τους αναστολείς του παράγοντα Xa (FXa-Is). Η χρήση τους αυξήθηκε δραματικά κατά τα τελευταία έτη στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω των πλεονεκτημάτων τους σε σχέση με τους

VKAs (μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής, συγκεκριμένη δοσολογία, απουσία φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων, μη-ανάγκη παρακολούθησης).

Συνολικά οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (DTIs) όπως η νταμπιγκαντράνη, σχετίζονται με μικρότερες πιθανότητες πρόκλησης ΑΕΑ σε σχέση με τη βιταμίνη Κ (μείωση της πιθανότητας θανατηφόρας αιμορραγίας κατά 1/2).

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης PCCs σε ασθενείς που λαμβάνουν DTIs είναι αβέβαιη. Ωστόσο πρόσφατα το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab φάνηκε σε προοπτική μελέτη σε 90 ασθενείς, να αναστρέφει αποτελεσματικά και άμεσα τη δράση της νταμπιγκαντράνης χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι αναστολείς του παράγοντα Χα (FXa-I) σχετίζονται επίσης με σαφώς μικρότερες πιθανότητες πρόκλησης ΑΕΑ σε σχέση με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ (μελέτες ROCKET-AF για την ριβαροξαμπάνη και ARISTOTLE για την απιξαμπάνη). Τα συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCCs) φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην αναστροφή της δράσης των αναστολέων του παράγοντα Χα. Πρόσφατα ο παράγοντας andexanet alfa μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη που απενεργοποιεί τους αναστολείς του παράγοντα Χα φάνηκε να είναι αποτελεσματικός στην αναστροφή της δράσης της απιξαμπάνης, της ριβαροξαμπάνης και της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. Ειδική μνεία θα πρέπει να γίνει στον παράγοντα ciraparantag που μπορεί να δράσει ως αντίδοτο τόσο για τη μη κλασματοποιημένη, όσο και για τη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά του αναμένονται τα επόμενα έτη.

Σε περίπτωση που η λήψη παραγόντων που ανήκουν στα νεότερης γενιάς αντιπηκτικά έχει γίνει εντός 2 ωρών από την προσέλευση του ασθενούς, θα πρέπει πάντοτε να εκτιμάται η πιθανότητα χορήγησης ενεργού άνθρακα. Επίσης για την Νταμπιγκαντράνη αποτελεσματική είναι η αιμοδιάλυση.

γ. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Συνολικά 1 στους 4 ασθενείς με ΑΕΑ λαμβάνει θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Μελέτες παρατήρησης συσχετίζουν τη λήψη τέτοιων παραγόντων με αυξημένες πιθανότητες αύξησης του αιματώματος και δυσμενέστερη έκβαση.

Η χορήγηση αιμοπεταλίων μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε καλύτερη έκβαση και χρησιμοποιείται ως πρωτόκολλο σε πολλά κέντρα. Ωστόσο δεν είναι ακόμα τεκμηριωμένη η αποτελεσματικότητά της. Η επίδραση μετάγγισης αιμοπεταλίων μελετήθηκε πρόσφατα στο πλαίσιο της PATCH (Platelet Transfusion versus Standard Care after acute stroke due to spontaneous ICH), μίας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 3. Η εν λόγω μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα πως η χορήγηση αιμοπεταλίων οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα θανάτου και κακής λειτουργικής έκβασης κατά το πρώτο 3μηνο μετά την ΑΕΑ.

Συμπερασματικά, η χορήγηση αιμοπεταλίων δεν μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής μέθοδος για την αντιστροφή της δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Μία ενδιαφέρουσα εναλλακτική θεραπεία στη μετάγγιση αιμοπεταλίων η οποία κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος είναι η χορήγηση δεσμοπρεσίνης (DDAVP), ενός αναλόγου της βασοπρεσίνης, η οποία δρα αυξάνοντας την ενδοθηλιακή έκκριση του παράγοντα VIII και την έκφραση της μεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων, προάγοντας την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Μία μελέτη ως σήμερα υποστηρίζει τη βελτίωση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων και τη μειωμένη πιθανότητα αύξησης του αιματώματος σε ασθενείς με ΑΕΑ μετά από χορήγηση DDAVP (σε ενδοφλέβια δόση 0.4μg/kg)

Συμπερασματικά:

- Ασθενείς με διαταραχές πήκτικότητας ή θρομβοπενία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση παραγόντων (εξατομικευμένα) ή αιμοπεταλίων και με τη συνδρομή αιματολόγου.
- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ θα πρέπει να διακόπτουν άμεσα την αγωγή και να λαμβάνουν συνδυασμό βιταμίνης Κ και παράγοντες που σχετίζονται αυτή (FFP, PCC, rFVIIa)
- Ασθενείς που λαμβάνουν νεότερης γενιάς παράγοντες (NOACS) όπως dabigatran ή apixaban μπορεί να λάβουν PCC, rFVIIa, FEIBA ή εξειδικευμένα αντίδοτα. Αν το φάρμακο έχει ληφθεί εντός 2 ωρών από την εκτίμηση του/της ασθενούς, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.
- Θεϊκή πρωταμίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη.
- Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μετάγγισης αιμοπεταλίων σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά δεν είναι τεκμηριωμένη.

3. Διαχείριση ΕΚΠ και εγκεφαλικού οιδήματος

Η εμφάνιση ενδοκρανιακής υπέρτασης μετά από εκδήλωση αυτόματης εγκεφαλικής αιμορραγίας είναι ιδιαίτερα συνήθης, ιδίως σε νέους ασθενείς. Οι βασικότεροι παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη ΕΚΠ είναι η χωροκατακτητική δράση του αιματώματος, το περιαιμορραγικό οίδημα καθώς και ο υδροκέφαλος (ιδίως σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή αιμορραγία). Πολλές μελέτες ως σήμερα έχουν συσχετίσει την αυξημένη ΕΚΠ και τη μειωμένη ΠΕΔ με δυσμενή έκβαση.

Η παρακολούθηση της ΕΚΠ με επεμβατικές μεθόδους (τοποθέτηση ενδοπαραεγχυματικού ή ενδοκοιλιακού καθετήρα μέτρησης) είναι επιτακτική σε όλους τους ασθενείς με GCS < 8, εικόνα ενδοκοιλιακής αιμορραγίας/υδροκεφάλου ή επαπειλούμενο εγκολεασμό. Η επιλογή του κατάλληλου συστήματος (ενδοπαραεγχυματικό/ενδοκοιλιακό) θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την εκάστοτε παθολογία (για παράδειγμα οι ασθενείς με υδροκέφαλο μπορεί να ευνοηθούν απ' τη χρήση συστήματος εξωτερικής κοιλιοστομίας με ταυτόχρονη παρακολούθηση της ΕΚΠ).

Τα δεδομένα σχετικά με τη διαχείριση της ΕΚΠ και της ΠΕΔ στους ασθενείς με ΑΕΑ είναι περιορισμένα. Το πρωτόκολλο διαχείρισης των παραμέτρων αυτών βασίζεται σε εκείνο των ασθενών με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Έτσι η ΕΚΠ οφείλει πάντοτε να διατηρείται σε επίπεδα < 20mmHg ενώ η ΠΕΔ θα πρέπει να κυμαίνεται σε επίπεδα > 70mmHg.

Η διαχείριση της αυξημένης ΕΚΠ πρέπει να περιλαμβάνει μέτρα όπως η ανύψωση της κεφαλής(30°), ο ελεγχόμενος υπεραερισμός, η καταστολή, η υπεροσμωτική θεραπεία με υπέρτονα διαλύματα ή μαννιτόλη. Η χρήση κορτικοστεροειδών δεν έχει θέση στη διαχείριση ασθενών με ΑΕΑ καθώς σχετίζεται με πληθώρα ανεπιθύμητων δράσεων, χωρίς να μεταβάλει την πρόγνωση.

Συμπερασματικά:

- Η εμφάνιση αυξημένης ΕΚΠ πίεσης είναι συχνή στους ασθενείς με ΑΕΑ και σχετίζεται με ποικίλους παράγοντες. Τόσο η αυξημένη ΕΚΠ όσο και η μειωμένη ΠΕΔ σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση.
- Παρακολούθηση της ΕΚΠ είναι απαραίτητη σε ασθενείς με GCS < 8, ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή επαπειλούμενο εγκολεασμό. Ο τύπος του καθετήρα (ενδοπαρεγχυμτικός ή ενδοκοιλιακός) θα πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με την περίπτωση.
- Η ΕΚΠ θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα < 20mmHg ενώ η ΠΕΔ σε επίπεδα > 70mmHg.
- Η ΕΚΠ θα πρέπει να ελέγχεται με μέτρα όπως η ανύψωση της κεφαλής, ο ελεγχόμενος υπεραερισμός, η διατήρηση ικανοποιητικής καταστολής και η υπεροσμωτική θεραπεία. Τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση της ενδοκρανιακής υπέρτασης σε ασθενείς με ΑΕΑ.

4. Θρομβοπροφύλαξη

Όλοι οι ασθενείς με αυτόματη εγκεφαλική αιμορραγία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ) φτάνει το 13% ενώ της πνευμονικής εμβολής(ΠΕ) το 5%. Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων πρόληψης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει αναλυθεί σε τρεις τυχαioποιημένες μελέτες (CLOTS I,II, III) οι οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης είναι αναποτελεσματικές στην πρόληψη τόσο της ΕΒΦΘ όσο και της ΠΕ, σε αντίθεση με τη διαλείπουσα πνευματική συμπίεση η οποία όταν αρχίζει από την πρώτη ημέρα της νοσηλείας μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Μία μετα-ανάλυση ως σήμερα καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η πρώιμη αντιπηξία (1^η έως 6^η ημέρα) με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής(όχι όμως και ΕΒΦΘ) χωρίς να αυξάνει την πιθανότητα αύξησης του αιματώματος.

Ασθενείς με ΑΕΑ που αναπτύσσουν ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι υποψήφιοι για πλήρη συστηματική αντιπηκτική αγωγή ή τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας. Ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα επί της παρούσης για τη σύγκριση των δύο θεραπειών. Σε κάθε περίπτωση η απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το μεθαιμορραγικό χρόνο, τη σταθερότητα ή μη των διαστάσεων του αιματώματος στους διαδοχικούς απεικονιστικούς ελέγχους και τη θέση του αιματώματος.

Συμπερασματικά:

- Ασθενείς με ΑΕΑ θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαλείπουσα πνευματική συμπίεση για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων από την πρώτη ημέρα της νοσηλείας τους
- Μετά την απεικονιστικά επιβεβαιωμένη παύση της αιμορραγίας οι ασθενείς με ΑΕΑ (ιδίως όσοι παραμένουν κλινοστατικοί) θα πρέπει να εντάσσονται σε θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.
- Συστηματική αντιπηξία ή φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας ενδείκνυνται για τους ασθενείς με συμπτωματική ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

5. Διαχείριση επιπέδων γλυκόζης αίματος

Η υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με ΑΕΑ σχετίζεται με χειρότερη έκβαση ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη σακχαρώδους διαβήτη, ενώ ο εντατικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης με χορήγηση ινσουλίνης σχετίζεται με επεισόδια εγκεφαλικής και συστηματικής υπογλυκαιμίας που οδηγεί επίσης σε αυξημένη θνησιμότητα. Υπαρκτή είναι η ανάγκη ανάπτυξης πρωτοκόλλων για τη διαχείριση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με ΑΕΑ.

Συμπερασματικά:

- **Οι τιμές γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με σκοπό την αποφυγή τόσο της υπογλυκαιμίας όσο και της υπεργλυκαιμίας.**

6. Έλεγχος θερμοκρασίας σώματος

Ο πυρετός οδηγεί σε πτωχή έκβαση τους/τις ασθενείς με ΑΕΑ ιδίως εκείνους/ες με ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Σε ασθενείς που επιβιώνουν πέραν των 72 ωρών από την εγκατάσταση της αιμορραγίας, η διάρκεια του πυρετού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που σχετίζεται με δυσμενή έκβαση. Ο πυρετός έχει συσχετισθεί με αύξηση του αιματώματος, καθώς και επέκταση του περιαιμορραγικού οιδήματος.

Για τους ανωτέρω λόγους η θερμοκρασία των ασθενών με ΑΕΑ θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και ο πυρετός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιπυρετικών, εξωτερικές συσκευές ψύξης ή ενδοφλέβια χορήγηση ψυχρών κρυσταλλοειδών. Η αποτελεσματικότητα των εν λόγω μεθόδων δεν έχει αποδειχθεί ακόμα σε κλινικές μελέτες, ωστόσο η χρήση τους φαίνεται ότι μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης.

Συμπερασματικά:

- **Ο συχνός έλεγχος της θερμοκρασίας σώματος και η αποφυγή της πυρεξίας φαίνεται ότι σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση.**

7. Έλεγχος επιληπτικών κρίσεων

Οι πρώιμες επιληπτικές κρίσεις (εντός της πρώτης εβδομάδος), είναι ιδιαίτερα συχνές (16%) σε ασθενείς με ΑΕΑ. Η πλειοψηφία των κρίσεων συμβαίνουν εντός των πρώτων 24 ωρών από την εγκατάσταση της αιμορραγίας. Συνολικά έως και 40% των ασθενών με ΑΕΑ θα εμφανίσουν σε κάποια φάση της πορείας τους επιληπτική κρίση. Άμεση σχέση μεταξύ εμφάνισης κρίσεων και δυσμενούς έκβασης δεν τεκμηριώνεται από τις έως τώρα μελέτες. Ωστόσο η επίδραση μίας κρίσης στην ΑΠ, την ΕΚΠ και τις μεταβολικές απαιτήσεις μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε δυσμενέστερη έκβαση. Σημαντικό ρόλο ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμων επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ΑΕΑ, φαίνεται να διαδραματίζει η επιφανειακή εντόπιση της αιμορραγίας.

Σχετικά με την προφυλακτική χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΑΕΑ τα δεδομένα είναι συγκεχυμένα. Οι πλειοψηφία των μελετών συσχετίζει την προφυλακτική χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων (ιδίως της φαινυτοΐνης) με

πτωχότερη έκβαση. Η λεβητιρακετάμη φαίνεται να αποτελεί σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες τον ασφαλέστερο αντιεπιληπτικό παράγοντα. Μία μάλιστα μελέτη ως την παρούσα στιγμή συσχετίζει την προφυλακτική χορήγηση λεβητιρακετάμης με καλύτερη έκβαση σε ασθενείς με λοβιακές αιμορραγίες.

Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στους ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο εγρήγορσης. Μελέτες με συνεχή ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή σε αυτή την ομάδα ασθενών, αναφέρουν πως περίπου στο 1/3 αυτών υπάρχουν ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα συμβατά με παρουσία υποκλινικών κρίσεων.

Συνολικά τα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των επιληπτικών κρίσεων στην έκβαση των ασθενών με ΑΕΑ αλλά και με το ρόλο της προφυλακτικής χορήγησης αντιεπιληπτικών φαρμάκων είναι ελάχιστα. Έως την παρούσα στιγμή δεν υφίστανται οδηγίες που να υποστηρίζουν την προφυλακτική αντιεπιληπτική αγωγή.

Συμπερασματικά:

- Οι ασθενείς με εμφάνιση κλινικών επιληπτικών κρίσεων θα πρέπει να εντάσσονται άμεσα σε αντιεπιληπτική αγωγή. Ομοίως και οι ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο εγρήγορσης και θετικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.
- Οι ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο εγρήγορσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε συνεχή ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή.
- Οι προφυλακτική χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων δε συνιστάται.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία αποτελεί ιδιαίτερα συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΑΕΑ (περίπου 50%) και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη κακής έκβασης. Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία μπορεί να είναι πρωτοπαθής (αιμορραγία περιοριζόμενη στο κοιλιακό σύστημα) ή δευτεροπαθής (επέκταση ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας εντός του κοιλιακού συστήματος). Η πλειοψηφία των ενδοκοιλιακών αιμορραγιών αφορούν ενδοκοιλιακή επέκταση ενδοπαρεγχυματικών αιμορραγιών υπερτασικής αιτιολογίας των βασικών γαγγλίων.

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε οξύ υδροκέφαλο με συνέπεια έκπτωση του επιπέδου εγρήγορσης και ακολούθως σε εγκολεασμό και θάνατο. Σε αυτή την περίπτωση η τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιοστομίας (external ventricular drainage - EVD) αποτελεί σωτήρια παρέμβαση.

Η τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιοστομίας απαντά άμεσα στο πρόβλημα του υδροκεφάλου, χωρίς όμως να δίνει πάντοτε μόνιμη λύση λόγω της συχνής δυσλειτουργίας συνεπεία σχηματισμού θρόμβου και έμφραξης του συστήματος. Για το λόγο αυτό πολλές κλινικές και πειραματικές μελέτες κατά τα τελευταία έτη επικεντρώνουν στην πιθανή ενδοκοιλιακή χορήγηση ινοδολυτικών παραγόντων όπως η ουροκινάση, η στρεπτοκινάση και ο ανασυνδυασμένος ιστικού τύπου ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (rtPA).

Η μεγαλύτερη έως σήμερα μελέτη για την ενδοκοιλιακή ινοδόλυση είναι η CLEAR-IVH (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH). Τα αποτελέσματα της φάσης II της CLEAR-IVH αφορούν 100 ασθενείς με εκτεταμένη ενδοκοιλιακή αιμορραγία και ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα με όγκο μικρότερο των 30κ.εκ. Η μελέτη προσέγγισε την ασφάλεια ενδοκοιλιακής χορήγησης ανασυνδυασμένου ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (rt-PA) μέσω του συστήματος

κοιλιοστομίας. Η ενδοκοιλιακή χορήγηση rtPA φάνηκε να σχετίζεται με ταχύτερο ρυθμό λύσης του ενδοκοιλιακού θρόμβου, χαμηλότερα επίπεδα ΕΚΠ καθώς και μικρότερα ποσοστά έμφραξης της κοιλιοστομίας. Η φάση II της CLEAR-IVH δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ενδοκοιλιακή χορήγηση rtPA όσον αφορά τη θνητότητα, τη λειτουργική έκβαση ή το ποσοστό λοιμώξεων. Η CLEAR III αποτελεί μελέτη φάσης III της οποίας τα αποτελέσματα δεν έχουν ως σήμερα δημοσιευθεί, αναμένεται ωστόσο να δώσει περισσότερες απαντήσεις όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της ενδοκοιλιακής ινοδόλωσης.

Τέλος, λίγες μελέτες, έχουν ως σήμερα δημοσιευθεί σχετικά με την αντιμετώπιση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας με χρήση ενδοσκοπικών τεχνικών, πρώιμης τοποθέτησης βαλβίδος κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης (VP shunt), συσκευής οσφυονωτιαίας παροχέτευσης(lumbar drainage) ή διενέργεια ενδοσκοπικής τρίτης κοιλιοστομίας (ETV). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών οδηγούν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αυτών των επεμβάσεων, τόσο ως προς τη μείωση της όψιμης ανάγκης εκτροπής του ΕΝΥ όσο και ως προς την επίδρασή τους στη θνητότητα και τη λειτουργική έκβαση.

Συμπερασματικά:

- Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία αποτελεί ιδιαίτερα συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΑΕΑ και αποτελεί από μόνη της ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κακής έκβασης
- Εφόσον η ενδοκοιλιακή αιμορραγία οδηγεί σε οξύ υδροκέφαλο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιοστομίας.
- Οι έως σήμερα μελέτες επιβεβαιώνουν πως η ενδοκοιλιακή ινοδόλωση μπορεί να συμβάλει σε ταχύτερη λύση του θρόμβου, καλύτερο έλεγχο της ΕΚΠ καθώς και μικρότερο ποσοστό έμφραξης της κοιλιοστομίας. Παραταύτα δεν αποδεικνύουν συσχέτισή της με καλύτερη λειτουργική έκβαση ή μικρότερη θνησιμότητα.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

α. Αιμορραγία Οπισθίου Κρανιακού Βόθρου

Λόγω του περιορισμένου ανατομικού χώρου του οπισθίου βόθρου, η ΑΕΑ στην περιοχή αυτή μπορεί να οδηγήσει ταχύτατα σε νευρολογική επιδείνωση και θάνατο εξαιτίας οξέως υδροκεφάλου, συμπίεσης του εγκεφαλικού στελέχους και εγκολεασμού. Το γεγονός αυτό θέτει σημαντικούς περιορισμούς στη διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με τη σύγκριση χειρουργικής και συντηρητικής παρέμβασης στις υποσκληνιδιακές αιμορραγίες.

Πολλαπλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με παρεγκεφαλιδικό αιμάτωμα > 3εκ, με πιεστικά φαινόμενα επί του στελέχους και οξύ υδροκέφαλο ευνοούνται από την έγκαιρη χειρουργική θεραπεία. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με τοποθέτηση εξωτερικής κοιλιοστομίας για την αντιμετώπιση του υδροκεφάλου, χωρίς ταυτόχρονη αφαίρεση του αιματώματος είναι ανεπαρκής και σε ορισμένες περιπτώσεις επιβλαβής (κίνδυνος ανιόντος εγκολεασμού). Σε αντίθεση με τις παρεγκεφαλιδικές αιμορραγίες, οι αιμορραγίες του στελέχους αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον συντηρητικά.

β. Υπερσκηνιδιακή Αιμορραγία

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έως σήμερα συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αφαίρεσης του αιματώματος με τη συντηρητική αντιμετώπιση, σε υπερσκηνιδιακή ΑΕΑ. Πρόκειται για τις STICH και STICH II (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage I και II).

Η STICH σχεδιάστηκε με σκοπό να αποδείξει την υπεροχή της πρώιμης (εντός 24 ωρών) χειρουργικής παρέμβασης έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης. Συνολικά 1.033 ασθενείς από 83 κέντρα σε 27 ώρες, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες πρώιμης χειρουργικής παρέμβασης (n=503) και αρχικής συντηρητικής αντιμετώπισης (n=533). Το πρωτογενές αποτέλεσμα της μελέτης μετρήθηκε με βάση την Κλίμακα Έκβασης της Γλασκόβης (Glasgow Outcome Score – GOS) στους 6 μήνες. Από τους ασθενείς της ομάδας της πρώιμης χειρουργικής παρέμβασης 26% είχαν ευνοϊκή έκβαση έναντι 24% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (p=0.414). Η θνητότητα εντός 6 μηνών ήταν 36% για τους ασθενείς με πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση έναντι 37% αυτών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (p=0.707). Η ανάλυση των υποομάδων αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με επιφανειακές αιμορραγίες (< 1εκ από το φλοιό) μπορούν να ευνοηθούν από πρώιμη χειρουργική παρέμβαση, ενώ οι ασθενείς που προσέρχονται σε κωματώδη κατάσταση (GCS < 8) δεν ευνοούνται από αυτή. Συνολικά η STICH κατέληξε στο συμπέρασμα πως ορισμένοι ασθενείς με επιφανειακές αιμορραγίες μπορεί να ευνοηθούν από πρώιμη χειρουργική παρέμβαση, ωστόσο συνολικά δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ή χειρουργικά.

Το 2013 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της STICH II. Η εν λόγω μελέτη σύγκρινε την έκβαση μετά από χειρουργική αφαίρεση του αιματώματος ή συντηρητική αντιμετώπιση σε 601 ασθενείς που προσήλθαν σε εγρήγορση, εντός 48ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, με επιφανειακή αιμορραγία (< 1εκ από το φλοιό), συνολικού όγκου 10-100 ml και χωρίς ενδοκοιλιακή επέκταση. Η πρωτογενής έκβαση μετρήθηκε με βάση την Κλίμακα Έκβασης της Γλασκόβης (GOS) σε 6 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της πρώιμης χειρουργικής αφαίρεσης του αιματώματος (n=307) παρουσίασαν δυσμενή έκβαση σε ποσοστό 59% έναντι 62% των ασθενών που εντάχθηκαν στην ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης (n=294)(p=0.367). Η θνητότητα 6μήνου ήταν 18% στην ομάδα της πρώιμης χειρουργικής αντιμετώπισης έναντι 24% στην ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης (p=0.095).

Οι STICH I και II αποτυγχάνουν στο να δώσουν μία σαφή απάντηση στο θεμελιώδες ερώτημα κατά πόσο ή έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση στους ασθενείς με ΑΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη έκβαση. Βασικά ζητήματα στην οργάνωση των μελετών αυτών όπως τα στενά κριτήρια επιλογής αλλά και το υψηλό ποσοστό μετάβασης από συντηρητική σε χειρουργική αντιμετώπιση σε δεύτερο χρόνο, συμβάλουν προς αυτή την κατεύθυνση. Αυτό που θα πρέπει ωστόσο να αποκρυσταλλώσει κανείς κατά την ανάγνωσή τους, είναι το γεγονός ότι η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι σωτήρια σε ασθενείς που παρουσιάζουν ταχεία νευρολογική επιδείνωση.

Ο ρόλος των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΕΑ φαίνεται ότι κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Οι τεχνικές αυτές αφορούν στερεοτακτικές ή ενδοσκοπικές μεθόδους, με ή χωρίς έγχυση θρομβολυτικών παραγόντων. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών υποστηρίζουν την υπεροχή των

τεχνικών αυτών σε σχέση με την κλασική κρανιοτομία. Πρόσφατα η μελέτη MISTIE II (Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator for ICH Evacuation Trial) που διενεργήθηκε σε 118 ασθενείς με ΑΕΑ, ανέδειξε σημαντική βελτίωση όσον αφορά την παρουσία περιαιμορραγικού οιδήματος στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ελάχιστα επεμβατική εκκένωση του αιματώματος με θρομβόλυση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Σε εξέλιξη βρίσκεται επί της παρούσης η φάση III της MISTIE με σκοπό την διερεύνηση του κατά πόσο οι ελάχιστα επεμβατική εκκένωση του αιματώματος σε συνδυασμό με θρομβόλυση προσφέρει συνολικά καλύτερη έκβαση.

Συμπερασματικά:

- **Οι ασθενείς με παρεγκεφαλιδικό αιμάτωμα > 3εκ, με συμπίεση του στελέχους ή οξύ υδροκέφαλο μπορεί να ευνοηθούν από αφαίρεση του αιματώματος.**
- **Οι ασθενείς με υπερσκηνιδιακό αιμάτωμα και επιδεινούμενη νευρολογική εικόνα μπορεί να ευνοηθούν από αφαίρεση του αιματώματος.**
- **Οι ασθενείς με GCS < 8, εκτεταμένο υπερσκηνιδιακό αιμάτωμα, μετατόπιση δομών μέσης γραμμής και ανθεκτική ενδοκράνιο υπέρταση μπορεί να ευνοηθούν από αφαίρεση του αιματώματος.**

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΕΑ

Οι ασθενείς με ΑΕΑ είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε επιπλοκές από διαφορετικά συστήματα. Μεταξύ αυτών συχνότερες είναι η ανεπάρκεια του μηχανισμού κατάποσης με επακόλουθες εισροφήσεις, οι λοιμώξεις (ιδίως πνευμονία), η αναπνευστική ανεπάρκεια, η πνευμονική εμβολή και οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η εισρόφηση είναι ιδιαίτερα συχνή μεταξύ των ασθενών με ΑΕΑ και οφείλεται συνήθως σε διαταραχές του αντανεκλαστικού της κατάποσης. Οδηγούν σε είσοδο εντός της αναπνευστικής οδού ενδογενών εκκρίσεων ή εξωγενών παραγόντων όπως τροφές. Είναι χαρακτηριστικό ότι 2 στους 3 ασθενείς με ΑΕΑ δεν μπορούν να ανεχτούν κατά τα αρχικά τουλάχιστον στάδια της αποκατάστασης, την από του στόματος σίτιση, ενώ 1 στους 4 θα χρειαστεί σε κάποιο στάδιο της αποκατάστασής του γαστροστομία. Η εμφάνιση οξέος υδροκεφάλου, η σήψη και ο παρατεταμένος μηχανικός αερισμός μπορεί να αποτελέσουν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για ανάπτυξης διαταραχών της κατάποσης.

Ιδιαίτερα συχνές και σοβαρές επιπλοκές από το καρδιαγγειακό είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), η καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και οι αρρυθμίες. Η καρδιακή ανεπάρκεια προκύπτει συνήθως ως αποτέλεσμα ισχαιμίας του μυοκαρδίου, μυοκαρδιοπάθειας συνεπεία στρες ή ανεξέλεγκτης αρτηριακής υπέρτασης.

Το νευρογενές πνευμονικό οίδημα αποτελεί επιπλοκή συχνότερα εμφανιζόμενη σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία αλλά και σε εκείνους με ΑΕΑ. Εξελίσσεται συνήθως ταχέως και μπορεί να οδηγήσει σε ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως και 10% των ασθενών με ΑΕΑ. Άλλες συχνές επιπλοκές περιλαμβάνουν τον άπιοιο διαβήτη, το

εγκεφαλικό σύνδρομο απώλειας άλατος, καθώς και έλκη ή αιμορραγίες κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα.

Οι επιπλοκές αυτές θα πρέπει να ανιχνεύονται και να αντιμετωπίζονται εν τη γενέσει τους με τη συνδρομή των αντίστοιχων ειδικοτήτων.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Οι ασθενείς με ΑΕΑ διατηρούν υψηλό κίνδυνο τόσο για νέα αιμορραγικά εγκεφαλικά όσο και για λοιπά καρδιαγγειακά επεισόδια. Ο αθροιστικός ετήσιος κίνδυνος για υποτροπή της ΑΕΑ στους/στις εν λόγω ασθενείς είναι το 1-5%. Ο κίνδυνος αυτός παραμένει υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την πρώτη αιμορραγία.

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για υποτροπιάζουσα ΑΕΑ είναι η ΑΥ, η μεγάλη ηλικία, η παρουσία αμυλοειδικής εγκεφαλικής αγγειοπάθειας καθώς και η εν τω βάθει εντόπιση της πρώτης αιμορραγίας. Η λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής σε συνδυασμό με την παρουσία αμυλοειδικής αγγειοπάθειας καθιστούν τις μεγάλες ηλικίες ιδιαίτερα ευάλωτες σε νέες αιμορραγίες. Μεταξύ των ανωτέρω παραγόντων η αρτηριακή πίεση καθώς και η λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής είναι οι μόνοι που μπορούν να τροποποιηθούν.

Η τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη PROGRESS έδειξε ότι ο φαρμακολογικός έλεγχος της ΑΠ με συνδυασμό του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης περινδοπρίλη μαζί με το διουρητικό Ινδαπαμίδη οδηγεί σε σημαντική μείωση του κινδύνου τόσο για πρωτοεμφανιζόμενη όσο και για υποτροπιάζουσα ΑΕΑ. Ο απόλυτος κίνδυνος υποτροπής στους ασθενείς με ΑΕΑ φάνηκε να μειώνεται σύμφωνα με την εν λόγω μελέτη κατά 50% περίπου (από 2% σε 1%). Μεγαλύτερο όφελος από τη συγκεκριμένη αγωγή εμφανίζουν οι ασθενείς που παρουσιάζουν μετά τη θεραπεία τα χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ. Παρά την απουσία τεκμηρίωσης και άλλοι παράγοντες οι οποίοι οδηγούν σε ΑΥ, όπως η συχνή κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η χρήση ουσιών καθώς και η υπνική άπνοια σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση τόσο πρωτοεμφανιζόμενης όσο και υποτροπιάζουσας ΑΕΑ και πρέπει να αντιμετωπίζονται έγκαιρα και αποτελεσματικά.

Σχετικά με τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής, ο βέλτιστος χρόνος συνέχισής της μετά από ΑΕΑ δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα έως σήμερα δεδομένα βασίζονται ως επί το πλείστον σε μελέτες παρατήρησης καθώς δεν υφίστανται τυχαίοποιημένες μελέτες. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα. Πολλές εξ αυτών δεν συσχετίζουν τη μη λήψη αντιθρομβωτικών με υψηλά ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων αλλά ούτε και τη λήψη αντιθρομβωτικών με υψηλό ποσοστό αύξησης του αιματώματος ή επαναιμορραγίας. Συνεπώς ο ιδανικός χρόνος συνέχισης της αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξατομικεύεται ανάλογα με την υποκείμενη ένδειξη. Για παράδειγμα ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες χρήζουν ταχύτερης επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής καθώς βρίσκονται σε σαφώς υψηλότερο κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων.

Σχετικά με τη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ΑΕΑ τα δεδομένα είναι επίσης συγκεχυμένα. Οι στατίνες χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών καθώς μειώνουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών. Παρόλο που αρκετές μελέτες δε δείχνουν σαφή συσχέτιση μεταξύ λήψης στατινών και ΑΕΑ, η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) δείχνει ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ΑΕΑ. Συνεπώς τα δεδομένα σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που

λαμβάνουν στατίνες και τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας ΑΕΑ παραμένουν ελλιπή και δεν υφίστανται σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Μόλις ένας στους δύο ασθενείς με ΑΕΑ επιβιώνουν κατά το πρώτο έτος και ένας στους τρεις κατά την πενταετία. Επιπλέον μόλις ένας στους τρεις ασθενείς επιτυγχάνουν σε κάποιο στάδιο της ζωής τους λειτουργική αυτονομία. Δεδομένης της βαρύτατης πρόγνωσης, το περιβάλλον των ασθενών οφείλει να ενημερώνεται σωστά σχετικά με την πιθανή έκβαση. Από την άλλη ο ιατρός οφείλει να διατηρεί πάντοτε σωστή αντίληψη της πιθανής έκβασης του περιστατικού καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη λήψη αποφάσεων. Προς την κατεύθυνση αυτή πολλές κλίμακες σταδιοποίησης της βαρύτητας της ΑΕΑ με σκοπό την πρόγνωση της πιθανής έκβασης έχουν αναπτυχθεί. Μεταξύ αυτών δημοφιλέστερη είναι η κλίμακα ICH. Στην κλίμακα αυτή αξιολογούνται στοιχεία όπως η κλίμακα της Γλασκόβης, η ηλικία, ο όγκος και η θέση του αιματώματος, η παρουσία ή μη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Κάθε αύξηση στην Κλίμακα ICH (συνολικά 6 βαθμοί), οδηγεί σε αύξηση της θνητότητας κατά τον πρώτο μήνα και μείωση της πιθανότητας επίτευξης λειτουργικής αυτονομίας.

Παρά τα παραπάνω, ιδιαίτερα σημαντική είναι η κατανόηση του γεγονότος πως καμία προγνωστική κλίμακα δεν είναι απόλυτη. Η εσφαλμένη αντίληψη του ρόλου των κλιμάκων αυτών, μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη αντίληψη πτωχής πρόγνωσης εκ μέρους του ιατρού και ακολούθως σε αποφάσεις διακοπής της θεραπείας και μη υποστήριξης του ασθενούς (DNR – do not resuscitate). Οι ίδιες αυτές αποφάσεις μπορεί να οδηγήσουν -ως αυτοεκπληρούμενη προφητεία- σε κακή λειτουργική έκβαση ή και θάνατο ασθενείς που θα μπορούσαν υπό άλλες συνθήκες να επιτύχουν ικανοποιητική αποκατάσταση.

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μόλις ένας στους/στις 3 ασθενείς μετά από ΑΕΑ επιτυγχάνει μακροπρόθεσμη λειτουργική ανεξαρτησία. Παραταύτα το ποσοστό αυτό παραμένει σαφώς υψηλότερο από εκείνο των ασθενών με ισχαιμικά εγκεφαλικά. Είναι επομένως επιτακτική η ανάγκη για άμεση και υψηλού επιπέδου αποκατάσταση των ασθενών μετά από εκδήλωση ΑΕΑ. Πολλές μελέτες έως σήμερα έχουν αποδείξει πως η έγκαιρη ένταξη σε οργανωμένα, πολυκλαδικά προγράμματα αποκατάστασης βελτιώνει τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών, ενώ ταυτόχρονα μειώνει μακροπρόθεσμα το κόστος που επωμίζεται το σύστημα υγείας. Συνολικά το μεγαλύτερο ποσοστό αποκατάστασης φαίνεται να επιτυγχάνεται εντός των πρώτων εβδομάδων, συνεχίζεται όμως μέσα στους πρώτους μήνες μετά την εγκατάσταση της ΑΕΑ.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρουσία μονάδων ΑΕΕ (Stroke Unit) που έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν υψηλού επιπέδου αποκατάσταση ήδη κατά τη φάση της ενδονοσοκομειακής διαχείρισης του/της ασθενούς. Επιπλέον η ανάπτυξη ενός συστήματος που μπορεί να προσφέρει συστηματική και πολυκλαδική κατ' οίκον αποκατάσταση στους ασθενείς κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο είναι ζωτικής σημασίας.

Πίνακας: NIHSS Score

<u>NIHSS Score</u>	<u>Ορισμός/Βαθμός</u>
1a. Απώλεια Συνείδησης	0 = εγρήγορη 1 = βυθιότητα 2 = λήθαργος 3 = κώμα
1b. Απάντηση σε ερωτήσεις(ηλικία – μήνας)	0 = σωστή και στα δύο 1 = σωστή στο ένα 2 = λανθασμένες απαντήσεις
1c. Εκτέλεση εντολών (άνοιγμα κλείσιμο οφθαλμών – δαγκμός σε μη παρρετικό άκρο)	0 = εκτελεί και τις δύο 1 = εκτελεί μία 2 = δεν εκτελεί καμία

2. Βλέμμα (παρακολούθηση δακτύλου – οριζοντιες κινήσεις οφθαλμών)	0 = φυσιολογική δοκιμασία 1 = μερική πάρεση 2 = πλήρης πάρεση/καθήλωση βλέμματος
3. Οπτικά πεδία	0 = χωρίς έλλειμμα 1 = μερική ημιανοψία 2 = πλήρης ημιανοψία 3 = τύφλωση
4. Πάρεση προσωπικού (συμμετρία στόματος –ανάσπαση φρυδιών – κλείσιμο οφθαλμών)	0 = χωρίς έλλειμμα 1 = μόλις υποσημ/νη πάρεση 2 = μερική πάρεση 3 = πλήρης πάρεση
5a. Κίνηση Δεξιού Άνω Άκρου 5b. Κίνηση Αριστερού Άνω Άκρου (χέρια στις 45° σε κατακεκλιμένο ασθενή – 90° σε όρθιο ασθενή)	<u>Ανεξάρτητα για κάθε άκρο</u> 0 = χωρίς πτώση 1 = πτώση αλλά δεν ακουμπάει την κλίνη 2 = πτώση – ακουμπάει την κλίνη 3 = μερική προσπάθεια στη βαρύτητα 4 = καμία προσπάθεια στη βαρύτητα
6a. Κίνηση Δεξιού Κάτω Άκρου 6b. Κίνηση Αριστερού Κάτω Άκρου (ανύψωση κάτω άκρων στις 30°)	<u>Ανεξάρτητα για κάθε άκρο</u> 0 = χωρίς πτώση 1 = πτώση αλλά δεν ακουμπάει την κλίνη 2 = πτώση – ακουμπάει την κλίνη 3 = μερική προσπάθεια στη βαρύτητα 4 = καμία προσπάθεια στη βαρύτητα
7.Αταξία άκρων (δοκιμασία δείκτη/ρινός και πτέρνας/κνήμης)	0 = χωρίς αταξία 1 = αταξία σε ένα άκρο 2 = αταξία σε δύο άκρα
8. Αισθητικότητα (τσιμπήμα σε πρόσωπο, κορμό, άνω και κάτω άκρα)	0 = φυσιολογική 1 = μερική απώλεια αισθητικότητας 2 = πλήρης απώλεια αισθητικότητας
9. Γλώσσα / Αφασία (κατονομαστική ικανότητα – περιγραφή εικόνας – ανάγνωση προτάσεων)	0 = χωρίς αφασία 1 = ήπια αφασία 2 = σοβαρή αφασία 3 = καθολική αφασία
10. Δυσαρθρία (επανάληψη λέξεων)	0 = χωρίς δυσαρθρία 1 = μετρίου βαθμού δυσαρθρία 2 = σοβαρή δυσαρθρία/αναρθρία
11. Απόσβεση / Παραμέληση	0 = φυσιολογική εξέταση 1 = οπτική/απτική/ακουσική/χωρική παραμέληση 2 = διπλή απόσβεση 3 = ημιπαραμέληση

Πίνακας: GOS

GOS Score	Ορισμός/Βαθμός
1	Θάνατος
2	Εμμένουσα Φυτική Κατάσταση
3	Βαριά αναπηρία (σε εγρήγορη – δεν μπορεί να αυτοεξυπηρετηθεί)
4	Μέτρια αναπηρία (αυτόνομια/μπορεί να εργαστεί σε προστατευμένες συνθήκες)
5	Συνεχίζει τις φυσιολογικές δραστηριότητες

Πίνακας: GCS

Απάντηση	Βαθμός
Άνοιγμα Οφθαλμών	1=Καμία απάντηση 2=Άνοιγμα οφθαλμών στον πόνο 3=Άνοιγμα οφθαλμών στην επίκληση 4=Αυτόματο άνοιγμα οφθαλμών
Λεκτική Απάντηση	1=Καμία λεκτική απάντηση 2= Ακατανόητοι ήχοι 3=Ακατάλληλες λέξεις 4=Συγχυτικός/ή 5=Προσανατολισμένος/η
Κινητική Απάντηση	1= Καμία απάντηση 2=Παθ/κή έκταση(απεγκεφαλισμός) 3=Παθ/κή κάμψη(αποφλοίωση) 4=Αποσύρει στον πόνο 5=Εντοπίζει τον πόνο 6=Εκτελεί εντολές
Συνολική Βαθμολογία	3=Χειρότερη Απάντηση 15=Καλύτερη Απάντηση 8 =< Κώμα

Πίνακας ICH Score – Συσχέτιση με θνητότητα

ICH Score	Βαθμός
GCS	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Όγκος αιματώματος	
< 30 ml	1
< 30 ml	0

Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία ΝΑΙ ΟΧΙ	1 0
Υποσκληριδιακή Αιμορραγία ΝΑΙ ΟΧΙ	1 0
ΗΛΙΚΙΑ > 80 < 80	1 0
ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΒΑΘΜΟΣ	0-6 Συσχέτιση με θνητότητα 30 ημερών 0 βαθμοί = 0% 1 βαθμός = 13% 2 βαθμοί = 26% 3 βαθμοί = 72% 4 βαθμοί = 97% 5 βαθμοί = 100% 6 βαθμοί = 100%

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thabet AM, Kottapally M, Hemphill JC, 3rd. Management of intracerebral hemorrhage. Handb Clin Neurol. 2017;140:177-94.
2. Kim JY, Bae HJ. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Management. J Stroke. 2017;19:28-39.
3. Gioia LC, Kate M, Dowlatshahi D, Hill MD, Butcher K. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: current evidence and ongoing controversies. Curr Opin Crit Care. 2015;21:99-106.
4. Rodriguez-Luna D, Muchada M, Pineiro S, Flores A, Rubiera M, Pagola J, et al. Potential blood pressure thresholds and outcome in acute intracerebral hemorrhage. Eur Neurol. 2014;72:203-8.

5. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care*. 2016;20:272.
6. Wermer MJH, Greenberg SM. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Opin Neurol*. 2017.
7. Casolla B, Tortuyaux R, Cordonnier C. Management of spontaneous intracerebral haemorrhages. *Presse Med*. 2016;45:e419-e28.
8. Kim H, Edwards NJ, Choi HA, Chang TR, Jo KW, Lee K. Treatment Strategies to Attenuate Perihematomal Edema in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2016;94:32-41.
9. Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:388.
10. Carpenter AM, Singh IP, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(1):40-9.
11. Alobeidi F, Aviv RI. Emergency Imaging of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:13-26.
12. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032-60.
13. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840-55.
14. Kuramatsu JB, Bobinger T, Volbers B, Staykov D, Lueking H, Kloska SP, et al. Hyponatremia is an independent predictor of in-hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:1285-91.
15. Di Napoli M, Parry-Jones AR, Smith CJ, Hopkins SJ, Slevin M, Masotti L, et al. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:59-65.
16. Carcel C, Wang X, Sato S, Stapf C, Sandset EC, Delcourt C, et al. Degree and Timing of Intensive Blood Pressure Lowering on Hematoma Growth in Intracerebral Hemorrhage: Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial-2 Results. *Stroke*. 2016;47:1651-3.
17. Wang X, Arima H, Heeley E, Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al. Magnitude of blood pressure reduction and clinical outcomes in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial study. *Hypertension*. 2015;65:1026-32.
18. Gulati D, Dua D, Torbey MT. Hemostasis in Intracranial Hemorrhage. *Front Neurol*. 2017;8:80.
19. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The Role of FEIBA in Reversing Novel Oral Anticoagulants in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:413-9.
20. Yang NR. Spontaneous intracerebral hemorrhage with antiplatelets/anticoagulants/none: a comparison analysis. *Acta Neurochir*. 2014;156:1319-25.
21. Akhter M, Morotti A, Cohen AS, Chang Y, Ayres AM, Schwab K, et al. Timing of INR reversal using fresh-frozen plasma in warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Intern Emerg Med*. 2017.
22. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, Orken DN, Thijs V, Lemmens R, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology*. 2017.

23. Tsvigoulis G, Lioutas VA, Varelas P, Katsanos AH, Goyal N, Mikulik R, et al. Direct oral anticoagulant- vs vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;89:1142-51.
24. Camps-Renom P, Alejaldre-Monforte A, Delgado-Mederos R, Martinez-Domeno A, Prats-Sanchez L, Pascual-Goni E, et al. Does prior antiplatelet therapy influence hematoma volume and hematoma growth following intracerebral hemorrhage? Results from a prospective study and a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017;24:302-8.
25. Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin KE, Liotta EM, Guth JC, Berman M, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:2451-3.
26. Wang X, Arima H, Yang J, Zhang S, Wu G, Woodward M, et al. Mannitol and Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Propensity Score and Multivariable Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2 Results. *Stroke*. 2015;46:2762-7.
27. Cherian LJ, Smith EE, Schwamm LH, Fonarow GC, Schulte PJ, Xian Y, et al. Current Practice Trends for Use of Early Venous Thromboembolism Prophylaxis After Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2017.
28. Prabhakaran S, Herbers P, Khoury J, Adeoye O, Khatri P, Ferioli S, et al. Is prophylactic anticoagulation for deep venous thrombosis common practice after intracerebral hemorrhage? *Stroke*. 2015;46:369-75.
29. Zhao Y, Yang J, Zhao H, et al. The association between hyperglycemia and the prognosis of acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Res*. 2017;39:152-7.
30. Wu YC, Ding Z, Wu J, et al. Increased glycemic variability associated with a poor 30-day functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017:1-9.
31. Wu TY, Putaala J, Sharma G, et al. Persistent Hyperglycemia Is Associated With Increased Mortality After Intracerebral Hemorrhage. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
32. Fischer M, Schiefecker A, Lackner P, et al. Targeted Temperature Management in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Drug Targets*. 2017;18:1430-40.
33. Lord AS, Karinja S, Lantigua H, et al. Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;21(2):200-6.
34. Zandieh A, Messe SR, Cucchiara B, et al. Prophylactic Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2159-66.
35. Neshige S, Kuriyama M, Yoshimoto T, et al. Seizures after intracerebral hemorrhage; risk factor, recurrence, efficacy of antiepileptic drug. *J Neurol Sci*. 2015;359:318-22.
36. Srinivasan S, Shin H, Chou SH, et al. Seizures and antiepileptic drugs in patients with spontaneous intracerebral hemorrhages. *Seizure*. 2013;22:512-6.
37. Akhtar A, Kamal AK. CLEAR: the intraventricular haemorrhage thrombolysis trial. *J Pak Med Assoc*. 2013;63:928.
38. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389:603-11.
39. Murthy SB, Awad I, Harnof S, et al. Permanent CSF shunting after intraventricular hemorrhage in the CLEAR III trial. *Neurology*. 2017;89(4):355-62.
40. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:217-20.

41. Fu C, Liu L, Chen B, et al. Risk Factors for Poor Outcome in Hypertensive Intraventricular Hemorrhage Treated by External Ventricular Drainage with Intraventricular Fibrinolysis. *World Neurosurg.* 2017;102:240-5.
42. Esquenazi Y, Savitz SI, El Khoury R, McIntosh MA, Grotta JC, Tandon N. Decompressive hemicraniectomy with or without clot evacuation for large spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhages. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;128:117-22.
43. Kelly ML, Sulmasy DP, Weil RJ. Spontaneous intracerebral hemorrhage and the challenge of surgical decision making: a review. *Neurosurg Focus.* 2013;34:E1.
44. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2:21-9.
45. Han J, Lee HK, Cho TG, Moon JG, Kim CH. Management and Outcome of Spontaneous Cerebellar Hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2015;17:185-93.
46. Li Y, Yang R, Li Z, Yang Y, Tian B, et al. Surgical Evacuation of Spontaneous Supratentorial Lobar Intracerebral Hemorrhage: Comparison of Safety and Efficacy of Stereotactic Aspiration, Endoscopic Surgery, and Craniotomy. *World Neurosurg.* 2017;105:332-40.
47. Zheng J, Li H, Guo R, Lin S, Hu X, Dong W, et al. Minimally invasive surgery treatment for the patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (MISTICH): protocol of a multi-center randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2014;14:206.
48. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Dysphagia screening after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2017;1747493017729265.
49. Putaala J, Lehto M, Meretoja A, Silvennoinen K, Curtze S, Kaariainen J, et al. In-hospital cardiac complications after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(6):741-6.
50. Elmer J, Hou P, Wilcox SR, et al. Acute respiratory distress syndrome after spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Crit Care Med.* 2013;41:1992-2001.
51. Saeed F, Adil MM, Piracha BH. Acute renal failure worsens in-hospital outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:789-94.
52. Yang TC, Li JG, Shi HM, et al. Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: a retrospective review of 808 cases. *Am J Med Sci.* 2013;346:279-82.
53. Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, Brandes A, Damgaard D, Husted SE, et al. Use of Antithrombotic Therapy and Long-Term Clinical Outcome Among Patients Surviving Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2016;47:1837-43.
54. Sato S, Carcel C, Anderson CS. Blood Pressure Management After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17:49.
55. Schmidt LB, Goertz S, Wohlfahrt J. Recurrent Intracerebral Hemorrhage: Associations with Comorbidities and Medicine with Antithrombotic Effects. *PLoS One.* 2016;11:e0166223.
56. Zazulia A. Antiplatelet and anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin.* 2015;33:329-45.
57. Ma Y, Li Z, Chen L, Li X. Blood lipid levels, statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. *Lipids Health Dis.* 2016;15:43.
58. Tai SY, Lin FC, Lee CY, Chang CJ, Wu MT, Chien CY. Statin use after intracerebral hemorrhage: a 10-year nationwide cohort study. *Brain Behav.* 2016;6:e00487.
59. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:660-7.
60. Xiong L, Reijmer YD, Charidimou A, Cordonnier C, Viswanathan A. Intracerebral hemorrhage and cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta.* 2016;186:939-44.