

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Spontaneous intracerebral hemorrhage: a literature review

Miglė Sidaraitė¹, Domantas Kunigiškis¹, Titas Petruša¹

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas*

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a subtype of stroke and occurs when blood from cerebral arteries leaks directly into the brain matter. This process can be spontaneous or posttraumatic. Spontaneous intracerebral hemorrhage is divided into primary and secondary ICH. Primary ICH results from the bursting of small intracerebral arteries because of chronic vasculopathy, most commonly caused by long-standing high blood pressure and cerebral amyloid angiopathy (CAA). There are various causes of secondary ICH, such as vascular malformations, coagulopathy, ischemic stroke with hemorrhagic conversion, cerebral vasculitis. ICH makes up about 10-15% of all strokes and has significant early mortality and long-term disability rates. ICH is an urgent situation, which needs early diagnostic and stabilization and reassessment of the patient's airway, breathing, and circulation (ABCs). ICH is diagnosed through a combination of history, physical examination, and, most commonly, non-contrast CT examination of the brain. Non-contrast computed tomography is used to detect clinically relevant brain hemorrhage because of it can be done quickly, can be used for critically ill patients, and has very high sensitivity and specificity for acute parenchymal hemorrhage. Magnetic resonance imaging (MRI) may have a similar sensitivity to identify ICH, but logistics related to availability and the clinical condition of the patient limits its use as a primary modality. Also, CT angiography (CTA), or conventional angiography should be considered if there is a question of a vascular malformation such as an aneurysm or arteriovenous malformation as well it can be used to determine the risk of hematoma re-bleeding. ICH Score is used to evaluate the prognostic outcome of ICH. Components of the ICH Score include age, initial Glasgow Coma Scale (GCS) score, ICH hematoma volume, ICH hematoma location (supratentorial or infratentorial), and presence of IVH. Each criterion in the ICH Score is associated with an increased risk of mortality and a decreased likelihood of a good functional outcome. ICH is potentially lethal, and survival depends on ensuring early management of several specific issues such as blood pressure, coagulopathy reversal, due to medications if patient is taking anticoagulants, also surgical hematoma evacuation might be considered as a life-saving measure in deteriorating patients.

Keywords: Spontaneous intracerebral hemorrhage, non-contrast computed tomography, surgical hematoma evacuation, blood pressure, coagulopathy.

Spontaninė intracerebrinė hemoragija: literatūros apžvalga

Miglė Sidaraitė¹, Domantas Kunigiškis¹, Titas Petruša¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas

SANTRAUKA

Intracerebrinė hemoragija (ICH) atsiranda dėl kraujavimo iš arterijų į smegenų parenchimą, kraujavimas gali būti trauminis arba spontaninis. Spontaninė ICH skirstoma į pirminę ir antrinę. Pirminė ICH susiformuoja, kai plyšta smulkiosios lėtinės vaskulopatijos pažeistos intracerebrinės arterijos. Dažniausios lėtinės vaskulopatijos priežastys yra nekoreguota, ilgai trunkanti arterinė hipertenzija ir smegenų amiloidinė angiopatija. Antrinė ICH gali būti sukelta kraujagyslinių malformacijų, koagulopatijos, išeminės ligos su hemoragine transformacija bei vaskulitų. Svarbu tai, kad spontaninė ICH yra insulto potipis (sudaro 10-15% visų insultų), kuris pasireiškia ankstyvu mirštamumu ir ilgalaikiu neįgalumu. Taigi ICH yra ūmi būklė, kuri reikalauja greitos ir teisingos diagnostikos. Taip pat turi būti stabilizuotos ir pakartotinai įvertintos gyvybinės funkcijos, naudojant ABC principą (užtikrinant paciento atvirus kvėpavimo takus, kvėpavimą ir kraujotaką). ICH diagnostikoje svarbu ligos anamnezės surinkimas, fizinis paciento ištyrimas, laboratoriniai tyrimai ir šiai patologijai diagnozuoti jautrus vaizdinis tyrimas - bekontrastinė galvos smegenų kompiuterinė tomografija. Bekontrastinė galvos smegenų KT turi didelį jautrumą ir specifiškumą diagnozuojant kraujavimą, taip pat yra greitai atliekamas tyrimas, todėl tinka kritinės būklės pacientams. Galvos smegenų MRT turi panašų jautrumą diagnozuojant ICH, tačiau dėl apsunkinto tyrimo prieinamumo ir sunkios paciento būklės šis tyrimas nėra pirmo pasirinkimo. Taip pat reikėtų pagalvoti ir apie KT angiografijos ar angiografijos tyrimus, kurie naudingi, kai įtariama, jog paciento intracerebrinės kraujosruvos priežastis galėjo būti plyšusi aneurizma arba arterioveninė malformacija. Be to, šie tyrimai naudingi nustatant ICH pakartotinio kraujavimo riziką. Šios patologijos išėitys prognozuojamos naudojant Intracerebrinės hemoragijos skalę (Intracerebral Hemorrhage Score). Į ją įeina paciento Glasgow komų skalės balai, amžius, kraujosruvos vieta (supratentorinė ar infratentorinė), kraujosruvos tūris ir tai, ar kraujas išsiliejo ir į skilvelius. Kiekvienas kriterijus ICH skalėje lemia padidėjusią mirštamumo riziką ir sumažina tikimybę gerom funkcinėm išėjim. Taigi, spontaninė ICH yra potencialiai mirtina būklė, kai išgyvenamumas priklauso nuo ankstyvų veiksmų atlikimo. Ankstyvi veiksmai susideda iš arterinio kraujo spaudimo kontrolės, koagulopatijos korekcijos ir atrinktiems pacientams skubaus chirurginio hematomos pašalinimo, kuris atliekamas kaip gyvybę gelbstinti priemonė.

Raktiniai žodžiai: spontaninė intracerebrinė hemoragija, bekontrastė kompiuterinė tomografija, chirurginis hematomos pašalinimas, kraujo spaudimas, koagulopatija.

Įvadas

Intracerebrinė hemoragija (ICH) atsiranda dėl kraujavimo iš arterijų į smegenų parenchimą, kuris gali būti trauminis arba spontaninis. (1) Nors ICH sudaro mažiau nei 20% visų insultų, tačiau sukelia didesnę mirtingumą, nei kiti insultai: vienerių metų išgyvenamumas siekia apie 40%, o dešimties metų išgyvenamumas apie 24%. (2) Pirminė Spontaninė ICH susiformuoja plyšus smulkioms lėtinės vaskulopatijos pažeistoms intracerebrinėms arterijoms, kurias dažniausiai pažeidžia nekoreguota arterinė hipertenzija ir amiloidinė angiopatija. (3,4) Antrinė spontaninė gali būti sukelta kraujagyslinės malformacijos, koagulopatijos, išeminės ligos su hemoragine transformacija, vaskulitų. (2)

Paplitimas

Pagal atliktus tyrimus, intracerebrinių kraujosruvų dažnis 1980-2008 metais išliko panašus ir vidutiniškai buvo 24,6 atvejų per 100 000 žmonių per metus. 30 dienų mirtingumas taip pat nepasikeitė, mediana buvo 40,4% ir žemesnė buvo tik Japonijoje, kur siekė 16,7%. Nuo 12% iki 39% žmonių liko nepriklausomi. Pagal rasę, baltųjų populiacijoje intracerebrinių hematų dažnis buvo 24,2 per 100 000 žmonių per metus, 22,9 juodųjų populiacijoje, 19,6 ispaniškos kilmės populiacijoje ir 51,8 azijiečių populiacijoje. (5)

Priežastys

Netrauminės pirminės ir antrinės ICH priežastys išvardintos [1 lentelėje](#)

1 lentelė Netrauminės intracerebrinės hematomos priežastys:	
Pirminės ICH:	Antrinės ICH:
Hipertenzija	Kraujagyslinės malformacijos
Smegenų amiloidinė angiopatija	Koagulopatija
	Išeminė liga su hemoragine transformacija
	Veninių sinusų trombozė su hemoragine transformacija
	Smegenų navikas
	Vaskulitas
	Moyamoya liga

Duomenys iš C. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage A Review. 2019;321(13):1295–303.

Rizikos veiksniai

Atlikta metaanalizė atskleidė, kad ICH rizikos veiksniai yra vyriška lytis, vyresnis amžius, azijietiška kilmė. (5) ICH dvigubai dažniau paplitusi žemo - vidutinio pragyvenimo šalyse nei aukšto pragyvenimo šalyse. (6)

Atliktame atvejo ir kontrolės tyrime su 3000 pacientų, iš kurių 78% buvo su išeminiu insultu ir 22% su intracerebrine kraujosruva. Juos palyginus su 3000 žmonių kontroline grupe nustatyti šie ICH rizikos veiksniai: arterinė hipertenzija, rūkymas, obuolio tipo nutukimas, alkoholio vartojimas. (7)

Patogenezė

Spontaniinė pirminė ICH susiformuoja plyšus smulkios lėtinės vaskulopatijos pažeistoms intracerebrinėmis arterijoms. Dažniausia priežastis - ilgai trunkanti hipertenzija, sukelianti gumburo, pamato branduolių, tilto smulkiųjų arterijų lipohialinozę, dėl to plyšta smulkiosios arterijos ir susiformuoja giliosios kraujosruvos, kurios išplinta iki smegenų skilvelių. (3) Vyresniems pacientams dažna intracerebrinio kraujavimo priežastis yra smegenų amiloidinė angiopatija, kuri pažeidžia ne giliausias smegenų struktūras, o žievę. (4) Amiloidinė angiopatija dažnai vystosi okcipitalinėje skiltyje, taip pat gali pažeisti frontalinę, temporalinę ar parietalinę skiltis. (8) Intracerebrinė kraujosruva yra dinaminis procesas, kuris susideda iš kelių etapų. Pradinio kraujavimo, kai dėl ūmaus kraujavimo atsiranda mechaninė audinio destrukcija, bei didėja intrakranijinis slėgis. Tuo pačiu įvyksta

hematomos didėjimas ir pakartotinis kraujavimas, kuris dažniausiai pasireiškia 4 val. po hemoraginio insulto pasireiškimo pradžios. Dėl hematomos didėjimo atsiranda galvos smegenų anatominių struktūrų dislokacijos, kurios spaudžia normalias kraujagysles ir dėl to vystosi galvos smegenų išemija. Po to, aplink kraujosrūvą vystosi smegenų edema bei vėliau sekančios fiziologinės ir biocheminės reakcijos. Dėl atsiradusios smegenų edemos vystosi antrinis smegenų pažeidimas. (9)

Diagnostika

ICH - ūmi būklė, kuri reikalauja greitos diagnostikos ir gyvybinių funkcijų užtikrinimo (palaikyti atvirus kvėpavimo takus, užtikrinti kvėpavimą ir kraujotaką). (10) ICH diagnostika susideda iš ligos anamnezės surinkimo, fizinio paciento ištyrimo, laboratorinių tyrimų ir dažniausiai, iš kompiuterinės tomografijos. (11) Svarbu kuo greičiau nustatyti ICH diagnozę ir atskirti ją nuo išeminio insulto, nes pacientai su išeminio insulto diagnoze gali būti gydomi trombolitais, jiems atliekamos trombektomijos ir nekontroliuojama hipertenzija, o pacientams su ICH taikoma agresyvi arterinio kraujo spaudimo (AKS) kontrolė ir gali prireikti chirurginės intervencijos dėl padidėjusio intrakranijinio slėgio. (2)

Anamnezė

ICH diagnozės nustatymas, jei tai įmanoma, turėtų prasidėti nuo išsamios anamnezės surinkimo. Jei pacientas buvo praradęs sąmonę ar yra pakitusi jo psichinė būseną, tada turėtų būti apklausti įvykio liudininkai. Svarbu sužinoti įvykio aplinkybes: kada atsirado sąmonės sutrikimas, ar buvo židininiai neurologiniai simptomai. Svarbu susirinkti ir paciento gyvenimo anamnezę: persirgtas ligas, atkreipiant dėmesį į AH anamnezę, atliktas operacijas, vartojamus medikamentus, atkreipiant dėmesį į antiagregantus ir antikoagulantus, alergijas, šeimos anamnezę ir žalingus įpročius. (12)

Klinikinė išraiška

ICH gali pasireikšti galvos skausmu, vėmimu, sutrikusia sąmone, traukuliais, arterine hipertenzija (>200 mmHg), kartu su židininiais neurologiniais simptomais, kurie atsiranda dėl pažeistos specifinės smegenų srities. (1,3)

Laboratoriniai tyrimai

Pacientui patyrusiam intracerebrinę kraujosrūvą reikalingi šie laboratoriniai tyrimai: bendras kraujo tyrimas, elektrolitai, šlapalas, kreatininas. Gliukozę serume tiriama, norit išsiaiškinti ar pacientas nepatyrė hipoglikemijos. Aritmijų, miokardo išemijos diagnostikai tikslinga užrašyti 12 derivacijų elektrokardiogramą. Koaguliacijos parametrai, įskaitant protrombino laiką, dalinio aktyvuoto tromboplastino laiką (ADTL), tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), naudingi ištirti pacientams, kurie vartoja varfariną ar hepariną. (12)

ICH atveju reikalingi atlikti laboratoriniai tyrimai [2 lentelėje](#):

2 lentelė. Laboratoriniai tyrimai
Bendras kraujo tyrimas
Elektrolitai
Urea
Kreatininas
Gliukozė
ADTL
INR

Duomenys iš Freeman WD. Intracranial Hemorrhage : Diagnosis and Management. Neurol Clin NA [Internet]. 2019;30(1):211–40.

Vaizdo tyrimai

Atliekama galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT) be kontrastavimo, kuri parodo anatominę kraujavimo vietą ir yra laikoma "auksiniu standartu", todėl visiems pacientams su ICH turi būti skubiai paskirtas šis tyrimas. (11) Bekontrastė KT turi didelį jautrumą ir specifiškumą diagnozuojant kraujavimą, taip pat yra greitas tyrimas, todėl tinka kritinės būklės pacientams. MRT turi panašų jautrumą diagnozuojant ICH, tačiau dėl tyrimo prieinamumo ir klinikinės paciento būklės šis tyrimas nėra pirmo pasirinkimo. (13) Taip pat reikėtų pagalvoti ir apie KT angiografijos ar angiografijos tyrimus, kurie naudingi, kai įtariama, jog paciento kraujosruvos priežastis galėjo būti plyšusi aneurizma arba arterioveninė malformacija, be to, gali padėti nustatyti hematomos pakartotinio kraujavimo riziką. (10,14) Hematomos dažnai padidėja po diagnostinio galvos smegenų KT, ypač tiems pacientams, kuriems tyrimas buvo darytas neseniai po simptomų pasireiškimo pradžios. Simptominiams pacientams atlikus diagnostinę galvos smegenų KT, rekomenduojama atlikti dar bent vieną smegenų vaizdo tyrimą, siekiant įvertinti galutinį hematomos dydį ir išplitimą. (15)

Gydymas

ICH yra grėsminga būklė, kai išgyvenamumas priklauso nuo gyvybinių funkcijų palaikymo, teisingos diagnostikos ir ankstyvų veiksnių, tokių kaip kraujo spaudimo kontrolės, koagulopatijos korekcijos ir atrinktiems pacientams skubaus chirurginio hematomos pašalinimo. (13)

Svarbu gyvybinių funkcijų palaikymas pagal ABC principą. Kadangi daugelis pacientų, kurie patyrė ICH yra nesąmoningi, todėl reikalingas kvėpavimo takų atvėrimas ir palaikymas, taikant endotrachėjinę intubaciją. Jei ICH pacientas yra komoje, turėtų būti taikoma greitos sekos intubacija, jog pasiektume normoventiliaciją. (16)

Taip pat Nustačius ICH diagnozę, Amerikos širdies asociacija ir Amerikos insulto asociacija savo naujausiose gairėse nurodo, jog svarbu įvertinti bazinį ICH sunkumą. Tam naudojama speciali balų skalė (Intracerebral Hemorrhage Score), kuria paprasta naudotis ir pagal kurią prognozuojamos išeitys. Balų suma skaičiuojama pagal paciento Glasgow komų skalės balus, amžių, kraujosruvos vietą (supratentorinę ar infratentorinę), kraujosruvos tūrį ir pagal tai, ar kraujas išsiliejo ir į skilvelius. Kiekvienas kriterijus ICH skalėje lemia padidėjusią mirštamumo riziką ir sumažina tikimybę gerom funkcinėm išeitim. (17)

Po ICH diagnozės nustatymo, reiktų nedelsiant pagalvoti apie padidėjusio arterinio spaudimo, koagulopatijos korekciją ir jei reikalinga skubų chirurginį hematomos pašalinimą. (18)

Hipertenzijos gydymas

Aukštas kraujo spaudimas yra dažnai pasireiškiantis simptomas pacientams su ūmia ICH. Galima numanyti, kad aukštas spaudimas lemia didesnę kraujavimą ir taip skatina hematomos padidėjimą ar didina intrakranijinį spaudimą, taip skatindamas vystytis smegenų edemai. Tačiau atliktos klinikinės studijos gavo

prieštarigus rezultatus, lyginant ūmiai padidėjusio kraujospūdžio poveikį ir gautą rezultatą, kai buvo staigiai sumažintas kraujospūdis. (19) Kyla susirūpinimas, kad staigiai mažinant kraujo spaudimą aplink hematoma gali atsirasti smegenų išemija, tačiau ši rizika nebuvo patvirtinta neseniai atliktose studijose. (20)

Taigi, nors dėl hipertenzijos gydymas išlieka kontroversiška tema, tačiau įrodymais pagrįstose gairėse, kurios buvo sukurtos po INTERACT 2 ir ATACH 2 studijų, teigiama, kad yra saugu sistolinį kraujo spaudimą palaikyti ties 140 – 180 mmHg, taip pat tai gali pagerinti paciento išėitis. (21)

Koagulopatija: antikoagulantų, antiagregantų vartojimas

Pacientai antitrombozinius preparatus vartoja įvairių ligų gydymui ir profilaktikai, šie preparatai, kaip minėta, gali būti ICH priežastis ir taip pat lemti išsivysčiusios ICH padidėjimą. Taigi, po kraujospūdžio kontrolės reikėtų koreguoti koagulopatiją. (17)

Pacientams, kurie vartoja vit. K antagonistus (Varfariną) ir kurių INR >1,4, turėtų būti paskirtas gydymas vienu iš šių preparatų: šviežiai šaldyta kraujo plazma, vitaminu K ar protrombino kompleksu. [23,25] Vartojantiems hepariną ir mažos molekulinės masės hepariną (MMM) skiriamas protamino sulfatas. (22)

Kai pacientas vartoja tiesioginius trombino inhibitorius (dabigatraną) kaip pradinis vaistas rekomenduojamas idarucizumabas, kuris yra monokloninis antikūnas, konkuruojantis su

dabigatranu dėl prisijungimo prie trombino. Jei įvyko ICH ir dviejų valandų bėgyje buvo vartojamas Dabigatranas, turėtų būti paskirta aktyvinta anglis. Tiesioginiai Xa inhibitoriai (rivaroksabanas ir apiksabanas) neturi specifinių vaistų koaguliacijos korekcijai. (18)

Pacientams su ICH, kurie vartoja antiagregantus, trombocitų transfuzijos naudingumas ir saugumas nėra aiškus. (17) Klinikinėje praktikoje stebimos skirtingos metodikos. Pradedant nuo trombocitų transfuzijos skyrimo empiriškai, trombocitų perpylimas skiriamas pagal laboratorinius rodiklius, rodančius trombocitų funkciją arba išvis vengiama skirti trombocitų transfuzijas. Buvo atlikta atvira klinikinė PATCH studija, kurioje buvo testuojama trombocitų transfuzijos ICH pacientams saugumas ir efektyvumas, kai plokštelės buvo skiriamos bent savaitę. Trombocitų transfuzijos nepagerino ICH išėičių ir buvo susijusios su reikšmingu mirčių padidėjimu ir kitais šalutiniais poveikiais. Taigi trombocitų transfuzijos nėra rekomenduojamos daugeliui ICH pacientų, kurie vartoja antiagregantus. (18) Nors, naujausios Antithrombotic reversal guidelines from the Neurocritical Care Society rekomeduoja trombocitų transfuzijas pacientams vartojantiems antiagregantus, kuriems paskirtas neurochirurginis gydymas. (23)

Chirurginis gydymas

Atlikti du dideli atsitiktinių imčių tyrimai, the Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) I and STICH II, kurie lygino supratentorinės ICH konservatyvų gydymą su chirurginiu, kai buvo atliekama kraniotomija su hematomos pašalinimu. Nei viename tyrime

nebuvo stebėta statistiškai reikšminga nauda, palyginus chirurginį ICH pašalinimą su geriausiu konservatyviu gydymu. Apibendrinant, chirurginis gydymas išlieka kontroversiškas, todėl jis turėtų būti taikomas tik pacientams su blogėjančia neurologine būkle kaip gyvybę gelbstinti priemonė. Tačiau reikėtų paminėti, minimaliai invazyvią chirurgiją, kuri gali būti naudinga. Mažiau invazinių technikų vystymasis gali leisti pašalinti hematoma su mažesne smegenų audinio pažeidimu bei mažinti antrinių komplikacijų skaičių palyginti su tradicine kraniotomija. (24)

Literatūros šaltiniai

1. Kase CS, Shoamanesh A, Greenberg SM, Caplan LR. Intracerebral Hemorrhage. :466.
2. Review C. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage A Review. 2019;321(13):1295–303.
3. Chan S, Iii JCH. C r i t i c a l C a r e M a n a g e m e n t o f I n t r a c e r e b r a l Hemorrhage. Crit Care Clin [Internet]. 2019;30(4):699–717. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2014.06.003>
4. Domingues R, Rossi C. Diagnostic Evaluation for Nontraumatic I n t r a c e r e b r a l H e m o r r h a g e. Neurol Clin NA [Internet]. 2019;33(2):315–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.12.001>
5. Asch CJJ Van, Luitse MJA, Rinkel GJE, Tweel I Van Der, Algra A, Klijn CJM. Incidence , case fatality , and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time , according to age , sex , and ethnic origin : a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol [Internet]. 9(2):167–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
6. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies : a systematic review. Lancet Neurol [Internet]. 2009;8(4):355–69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)
7. Donnell MJO, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. 2019;376.
8. Linn J, Giese AD, Dichgans M. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. 2010;
9. Aleksandrov D. ŠALINANT GALVOS SMEGENŲ HEMORAGINĮ INSULTĄ . 2017;42–7.
10. Goldstein JN. Focused Evaluation of Intracerebral Hemorrhage [Internet]. 1st ed. Conn’s Current Therapy 2019. Elsevier Ltd.; 2019. 684–687 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59648-0.00165-6>
11. Manuscript A, Hemorrhage I. NIH Public Access. 2013;30(3):771–94.
12. Freeman WD. Intracranial Hemorrhage : Diagnosis and Management. Neurol Clin NA [Internet]. 2019;30(1):211–40. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2011.09.002>
13. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk M, et al. a prospective comparison. 2007;369(9558):293–8.
 14. Ayres AM, Oleinik A, Schwab K, Rosand J, Goldstein JN. CTA Spot Sign Predicts Hematoma Expansion in Patients with Delayed Presentation After Intracerebral Hemorrhage. 2012;421–8.
 15. Naidech AM. Diagnosis and Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. 2015;(October):1288–98.
 16. Controversies C. Clinical Controversies : Lidocaine Administration Before Rapid Sequence Intubation in Patients With Traumatic Brain Injuries. (Iv):4–6.
 17. Iii JCH, Greenberg SM, Cushman M, Fung GL, Mitchell PH, Scott PA. AHA / ASA Guideline Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart. 2015;2032–60.
 18. Hemphill JC, Arthur III. Emergency Neurological Life Support : Intracerebral Hemorrhage. Neurocrit Care. 2017;27(s1):89–101.
 19. Jauch EC, Lindsell CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, et al. Lack of Evidence for an Association Between Hemodynamic Variables and Hematoma Growth in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. 2006;
 20. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, et al. Hypoperfusion Without Ischemia Surrounding Acute Intracerebral Hemorrhage. 2001;804–10.
 21. Leonardo A, Manoel DO, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-parrella D, Duggal A, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage : a contemporary review. Crit Care [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1432-0>
 22. Antagonists VK. Anticoagulants and Their Reversal. 2007;21(1):37–48.
 23. Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, Gregory J, Kumar MA, Peerschke EIB, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. 2016;6–46.
 24. Major W, Randomized BA. HHS Public Access. 2019;128(11):1234–43.