

TRATAMENTUL CONSERVATIV VERSUS TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN CAZUL HEMATOAMELOR INTRACEREBRALE SPONTANE

**Condrea Eugeniu – cercetător științific,
Institutul Neurologie și Neurochirurgie**

Condrea.eugeniu@gmail.com tel. +37369165556

Rezumat

Problema alegerii celui mai bun tip de tratament pentru hemoragiile intracerebrale spontane reprezintă un subiect aprins de discuții și controversate. Opțiunile terapeutice depind în special de localizarea, severitatea și complicațiile HICS. Până în prezent nu sunt stabilite criteriile care să delimiteze clar, care categorie de pacienți poate avea mai multe beneficii în urma intervenției chirurgicale și, care va obține rezultate mai bune ca urmare al tratamentului medicamentos. În acest articol sunt prezentate ultimele date și rezultatele trailurilor care au avut loc, precum și problemele în curs de cercetare, vizând tratamentul pacienților cu ictus hemoragic.

Cuvinte-cheie: hemoragia intracraniană spontană; tratament medicamentos; tratament chirurgical

Summary: Conservative versus surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage

Best management of intracerebral hemorrhage (ICH) is a suboject to controversy. Therapeutic options especially depend on location, severity and complications of ICH. Evidence to distinguish between patient who might benefit from surgical intervention compared with best medical treatment alone is still incomplete. This article presents the latest findings and important upcoming trails in therms of general and specific treatment of patients with ICH.

Keywords: intracerebral hemorrhage; medical treatment; surgical treatment

Резюме: Консервативное и хирургическое лечение спонтанного внутримозгового кровоизлияния

Лучший тип лечения внутримозгового кровоизлияния (ВМК) является предметом длительных и давних споров. Варианты лечения в особенности зависят от расположения, тяжести состояния и осложнений ВМК. В настоящее время не существует четких критериев на основании которых можно утверждать что определенные категории пациентов могут выиграть от хирургического вмешательства по сравнению с лучшим консервативным лечением. В данной статье представлены последние результаты и предстоящие важные исследования вопроса лечения больных с ВМК.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, консервативное лечение, хирургическое лечение

Introducere

Au trecut circa 145 de ani de când Charcot și Buchard au descris pentru prima dată (în 1868) hemoragia intracerebrală. HICS constituie în jur de 15% din numărul total de ictusuri, [1], dar evoluția clinică a ictusului hemoragic este, în general, cu mult mai sever comparativ cu cea a ictusului ischemic. Mortalitatea în cazurile HICS este condiționată îndeosebi de volumul hematomului [2]; alți factori de influență sunt hemoragia intraventriculară, vârsta și originea infratentorială. O modalitate simplă de apreciere a pronosticului este aplicarea scorului ICH, care ia în considerație astfel de parametri ca scorul Glasgow, vârsta, și originea infratentorială a hemoragiei [1].

Cauzele aparente ale HICS sunt bine cunoscute, cele mai importante din ele fiind patologia vaselor capilare mici, angiopatia amiloidă, malformațiile arteriovenoase și aneurismele intracraniene [3]. Factorii majori de risc includ hipertensiunea arterială, vârsta înaintată, sexul masculin și abuzul de alcool [4]. Un alt factor de risc al HICS în ziua de astăzi este administrarea perorală de anticoagulate [5].

Simptomele clinice sunt influențate de dimensiunea și localizarea HICS. Leziunea parenchimului cerebral poate cauza un deficit neurologic sau crize convulsive. Cefaleea, vertijul și vomă prezintă simptomele inițiale ale presiunii intracraniene sporite (PIC). Expansiunea ulterioară a hematomului poate cauza deplasarea structurilor medii cu herniere cerebrală sau compresie de trunchi, astfel invocând o deteriorare a stării de cunoștință, dereglări metabolice și cardiovasculare și dereglări respiratorii. Deși evoluția clinică poate fi mult mai severă iar semnele majorării PIC pot fi persistente în cazul HICS, nu există semne clinice clare, care ar distinge HICS de ictusul ischemic [6].

Opțiunile de tratament depind de volumul și localizarea HICS, de prezența hemoragiei intraventriculare (HIV), prezența hidrocefaliei concomitente, precum și de alte patologii asociate, care pot duce la agravarea potențială a stării pacientului.

Există discuții îndelungate în ceea ce privește tipul de tratament, chirurgical sau medicamentos, care reprezintă cea mai bună opțiune în cazul ictusului hemoragic. În anumite situații, în special când este vorba de hematoame subtentoriale, HICS cu formare de hematoame mari (>3cm), care cauzează stări grave la paceinți, hidrocefalie și compresie de trunchi, tratamentul chirurgical are indicații evidente [7]. Cel mai mare studiu randomizat efectuat până în prezent (STICH) a demonstrat rezultate bune după evacuarea cheagurilor la pacienții cu hemoragii corticale superficiale fără HIV [8], dar în majoritatea altor cazuri, opiniile rămân contradictorii.

Tratamentul conservativ

Ventilarea mecanică

Aproximativ un sfert din pacienții cu HICS au nevoie de ventilație mecanică timp de cel puțin o săptămână [9]. Roch și coaut. au determinat o probabilitate de 57% de supraviețuire de peste 3 ani pentru pacienții ventilați mecanic. Șansele de supraviețuire erau mai mari dacă la momentul externării pacientul avea un scor Glasgow normal și vârsta mai mică de 65 de ani [10]. Motivele intubării sau tracheostomiei sunt absența reflexului faringian și pneumonia prin aspirație, nivelul scăzut al stării de cunoștință și dereglări respiratorii de tip central. Oxigenarea și evitarea hipercapniei sunt de o importanță vitală, în special la pacienții cu HICS, din moment ce hipercapnia provoacă vasodilatarea arterelor cerebrale neafectate, astfel diminuându-se fluxul vascular în ariile afectate și majorându-se în general PIC. Teoretic, utilizarea presiunii pozitive la finele expirației (PPFE) determină creșterea presiunii intratoracice, astfel se majorează presiunea spinală reducând refluxul LCR. Presiunea intratoracică majorată la fel reduce refluxul venos cerebral și se reduce presiunea arterială medie. Luate împreună, PPFE ar trebui teoretic să majoreze PIC, în special la pacienții cu leziuni cerebrale, dar câteva studii au demonstrat că majorarea PPR până la 12 mm Hg nu afectează PIC atâta timp cât presiunea arterială medie este strict monitorizată și este menținută în limitele normale [11, 12].

Până la 20% din pacienții cu HICS, care necesită ventilație mecanică, sunt supuși tracheostomiei [13].

Un studiu larg care a examinat impactul traheostomiei precoce în cinci trailuri retrospective și patru randomizate au demonstrat că la pacienții cu leziuni cerebrale, ce au suportat traheostomia timpurie, durata ventilației este mai scurtă și aflarea în condițiile secției de terapie intensivă este mai scurtă, comparativ cu pacienții ventilați mecanic, fara traheostomie [14]. Pentru identificarea pacienților care pot beneficia de traheostomie, Szeder și aut. au propus Scorul TRACH, care include GCS, devierea de sept pelucid și localizarea talamică a HICS. Analizând pacienții care au fost ventilați mecanic, atât prin intubare simplă, cât și prin traheostomie, ei au demonstrat că Scorul TRACH poate determina necesitatea traheostomiei [15].

Tratamentul presiunii arteriale

Controlul presiunii arteriale este vital la pacienții cu HICS. Cifrele înalte ale TA pot duce la majorarea volumului hematomului și la edem perifocal, în timp ce cifrele scăzute ale TA pot reduce presiunea de perfuzie cerebrală, provocând astfel ischemie în ariile afectate. Toate acestea prezintă un subiect de dezbatere permanente referitoare la controlul optim al TA.

Două trailuri mari au studiat diferite strategii de micșorare a TA cu scopul de prevenție secundară după instalarea HICS. Trailul ATACH a demonstrat siguranța și fezabilitatea a trei ținte diferite ale presiunii arteriale sistolice la pacienții cărora li se administrează nicardipină (170-200 mmHg, 140-170 mmHg, și 110-140 mmHg). Tratamentul nu a fost reușit doar la pacienții cu targeturi agresive; acești pacienți au demonstrat, de asemenea, cea mai mare rată de complicații și deteriorare neurologică [16].

Trailul INTERACT, un studiu larg care a comparat regimurile agresive (<140 mmHg) și moderate (<180 mmHg) ale TA la 404 pacienți cu HICS, a demonstrat siguranța și fezabilitatea tratamentului intensiv de scădere a TA [17]. De asemenea, studiul a demonstrat că gradul mediu de expansiune a hematomului poate fi redus la pacienții cărora li se aplică un tratament antihipertensiv agresiv, fără un risc major de efecte adverse sau rezultate proaste.

Siguranța, fezabilitatea și eficiența scăderii acute a TA în cadrul HICS a fost demonstrată în aceste două trailuri largi, dar ținta optimă de micșorare a TA este încă discutată. În acest sens, sunt așteptate rezultatele studiilor ATACH II și INTERACT II care la moment se află în derulare activă [18, 19].

Terapia antihipertensivă pentru prevenirea ictusului cerebral a fost investigată în trailul PROGRESS. Terapia activă a fost comparată cu placebo la 6015 de pacienți pe o perioadă de supraveghere de 4 ani. Autorii au constatat o reducere de 50% a riscului relativ de hemoragie intracerebrală pentru pacienții care urmează tratament activ [19].

În baza datelor colectate, este recomandată menținerea unei PAM de 110 mmHg sau o TA cuprinsă între 169/90 mmHg la pacienții cu HICS; o reducere agresivă intravenoasă a TA poate fi utilizată în cazurile în care presiunea arterială sistolică este mai mare de 200 mmHg [7].

Profilaxia trombozei

Prevenirea trombozei rămâne un subiect important în managementul clinic al HCIS. Hidratarea și mobilizarea precoce reprezintă o metodă sigură și simplă în acest sens. Utilizarea heparinei cu masă moleculară mică este controversată, deoarece ea poate duce la creșterea volumului hematomului. Totuși, câteva studii au demonstrat că utilizarea heparinei cu masă moleculară mică la acești pacienți este sigură și are un efect protector în ceea ce privește incidența trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar [20].

Compresia mecanică prin aplicarea de șosețe elastice a fost demonstrată ineficient în prevenirea trombozei venoase profunde, paralel cu un risc major de apariție a leziunilor tegumentare, ulcere și escare [21].

Astfel, guidelineurile contemporane recomandă inițierea profilaxiei cu heparină cu masă moleculară mică începând cu ziua 1-4-a la pacienții la care hemoragia s-a stopat sau care sunt imobilizați [7].

Tratamentul PIC majorate

PIC majorată reprezintă o complicație severă a HICS, care, potențial, cauzează deplasări locale, compresie cerebrală și ischemie datorită hipoperfuziei. Astfel, este importantă nu numai de monitorizarea PIC, dar și focusarea atenției asupra presiunii centrale de perfuzie (PCP), care este direct influențată de PIC și PAM. PCP scăzută poate majora riscul de ischemie.

Tratamentul acesteia depinde de cauza maladiei, care poate fi nemijlocit efectul de masă produs de hemoragie, ori o complicație secundară în urma HIV sau a hidrocefaliei. Ultima este tratată prin drenaj ventricular extern. Efectul de masă datorit HICS poate fi tratat chirurgical prin caniotomie sau prin metode conservative. Opțiunile medicale includ poziția elevată a capului, utilizarea barbituricelor și hiperventilarea controlată.

Ventilarea controlată are ca rezultat hipocapnia, provocând astfel vasoconstricția vaselor intracraniene și reducerea PIC. Totuși, hipocapnia cu o reducere a pCO₂ sub nivelul de 28 mmHg poate cauza progresarea ischemiei cerebrale [22], care reprezintă un rezultat mai prost și, poate provoca leziunea altor organe [23].

Manitolul reprezintă o opțiune pentru scăderea rapidă a PIC. Crearea unui gradient osmotic duce la

reducerea edemului cerebral. Pentru aceasta este necesară prezența unei bariere hematoencefalice (BHE) intacte: dacă BHE este lezată, mantolul se acumulează în neuroni, schimbând astfel gradientul osmotic, care la fel este rezultatul unei administrări îndelungate [24]. Astfel, durata și dozajul administrării de manitol trebuie limitate. S-a demonstrat, de asemenea, că soluțiile hipertoneice au capacitatea de a reduce edemul și respectiv sunt eficiente în reducerea PIC prin inducerea gradientului osmotic. O meta-analiză largă a demonstrat că pacienții tratați cu soluții hipertoneice prezintă rezultate pozitive pentru toate tipurile de hipertensiune intracraniană comparativ cu manitolul, dar fără reacții adverse majore [25]. Însă din cauza riscului hipernatriemiei, nivelul de sodiu trebuie bine monitorizat.

Dacă alte măsuri sunt ineficiente pentru micșorarea PIC, atunci pot fi utilizate barbituricele [26]. În urma inducerei comei, scad necesitățile țesutului cerebral în oxigen, ceea ce scade efectiv PIC. Totuși, barbituricele trebuie privite ca o opțiune finală și nu ca o terapie standard din cauza efectelor adverse grave, cum ar fi hipotensiunea marcată, dereglarea echilibrului electrolitic și imunopresia.

Tratamentul chirurgical

Hemoragiile intracerebrale supratentoriale

Cea mai largă meta-analiză efectuată se regăsește în baza de date Cochrane. În cadrul ei au fost comparați pacienții cu HICS supratentoriale care au fost supuși tratamentului chirurgical și conservativ sau doar celui conservativ. Analiza respectivă a inclus zece trailuri cu un număr total de 2059 de pacienți [27]. În concluzie este specificat că pacienții cu HICS supratentoriale confirmate imagistic prin CT cerebral, care au fost tratați chirurgical în combinație cu tratament medicamentos prezintă riscuri mai mici de deces și deficit neurologic, comparativ cu cei tratați doar medicamentos.

Cel mai mare dintre aceste trailuri a fost STICH [8]. S-a demonstrat că rezultatele bune nu diferă la pacienții tratați prin metode chirurgicale sau la cei tratați conservativ. Din 1033 de pacienți, 503 au beneficiat de tratament chirurgical precoce în primele 24 de ore, iar 530 au fost tratați conservativ; 24% dintre pacienții tratați chirurgical au avut rezultate bune, în comparație cu 26% din pacienții tratați conservativ. Un subgrup aparte de pacienți cu hematoame superficiale, cu un nivel de alterare a stării de cunoștință cuprins între GCS9-12 și care au fost supuși craniotomiei ca metodă de elecție, au beneficiat mai mult în urma tratamentului chirurgical. Totuși aceste rezultate nu au atins cota de semnificație statistică și pot fi privite doar ca tendințe. Autorii au menționat că tratamentul conservativ sub un monitoring minuțios este rezonabil pentru majoritatea pacienților.

În timpul de față, un alt trail multicentric randomizat, STICH II, este focusat asupra chirurgiei precoce în subgrupul de pacienți cu HICS superficiale, fără erupere în sistemul ventricular, bazat pe argumentarea că această grupă de pacienți poate obține rezultate mai bune în urma tratamentului chirurgical [8, 27].

Un studiu multicentric randomizat, care reprezintă un progres actual, este studiul MISTIE. În acest proiect multicentric randomizat este analizată eficiența chirurgiei stereotactice minim invazive, combinată cu administrarea de rt-PA în cavitatea cheagului, comparativ cu tratamentul conservativ. Rezultatele inițiale au arătat o reducere în mediu cu 46% a volumului hematoului și reacții adverse în limitele siguranței [28].

În baza datelor existente, evacuarea HICS supratentoriale prin craniotomie standard, poate fi considerată benefică pentru pacienții cu hematoame superficiale (<1cm) lobare, care sunt mai mari de 30 ml [8]. Nu există date clar stabilite, care ar confirma că evacuarea ultrarapidă (<4 ore) a cheagurilor supratentoriale îmbunătățește rezultatele funcționale, iar unele studii mici chiar demonstrează că aceasta duce la o creștere a ratei de hemoragie repetată [29].

HICS infratentoriale

Discuțiile referitoare la intervențiile chirurgicale în cazul hematoamelor infratentoriale sunt mai puțin controversate decât în cazul celor supratentoriale: proximitatea trunchiului cerebral și apeduct poate duce la o compresie potențială a acestor structuri de importanță vitală în cazul când hematoul devine mai mare. Astfel, hematoamele infratentoriale pot duce la o decompensare clinică rapidă, datorită compresiei de trunchi și/sau hidrocefaliei. După intervențiile chirurgicale, au fost constatate rezultate clinice satisfăcătoare, de la 47 la 61%, respectiv, în două studii mici [30, 31]. Rezultatele depind de starea neurologică inițială, de nivelul de cunoștință [30], implicarea trunchiului cerebral, volumul hematoului și prezența hidrocefaliei [31-35].

S-a demonstrat că craniotomiile mici sunt la fel de eficiente și sigure în evacuarea hematoamelor infratentoriale ca și cele mari, dar cu o mai mică acțiune asupra circulației de LCR; de asemenea, este mai mică necesitatea de a efectua plastie de dură, sunt mai mici pierderile sangvine, este mai scurtă perioada intervenției [35]. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu nipon, în care au fost investigați 74 de pacienți cu hemoragii cerebelare, dintre care 23 au fost operați prin craniotomie de tip "Key hole" [33].

În cazul pacienților cu hemoragii cerebelare care se deteriorează rapid neurologic sau datorită compresiei de trunchi și/sau hidrocefalie, din cauza obstrucției ventriculare de către cheagurile de sânge, hemora-

Tabelul 1

Recomandări pentru tratamentul chirurgical al HICS, adaptate după [7]

Tipul HICS	Indicații pentru intervenție	Trailuri în derulare
HICS supratentorială	Hematom superficial (<1cm), dimensiunea hematomului (>30ml), fără erupere în ventricol	Tratamentul trebuie racordat în corespundere cu STICH II, MISTIE
HICS infratentorială	Deteriorare neurologică, compresie de trunchi, ocluzie lichidiană	
Hemoragiile intraventriculare	Hidrocefalie => drenaj ventricular extern Mass efect => craniotomie + drenaj ventricular	Tratamentul trebuie racordat la studiul CLEAR III

gia trebuie înlăturată chirurgical cât mai rapid posibil [7]. Drenajul ventricular solitar (fără decompresie) la pacienții cu hidrocefalie datorită compresiei de cisterne, a fost raportat că s-a soldat cu rezultate proaste și nu este recomandat [36].

Hemoragiile intraventriculare (HIV)

Hemoragia intraventriculară reprezintă o complicație severă a hemoragiei intracerebrale, care duce la hidrocefalie și este asociată cu rezultate proaste. Până în prezent niciun studiu randomizat nu a investigat diferite opțiuni de tratament.

Severitatea HIV poate fi estimată prin diferite scoruri. Scorul Graeb, spre exemplu, indică cantitatea de sânge acumulat. Un scor Graeb înalt este asociat cu hidrocefalie și cu un nivel inițial al stării de conștiință, care iarăși a fost asociat cu factori retrospectivi de pronostic [37]. Un studiu recent care a comparat scorul Graeb al HIV și scorul LeRoux a demonstrat că aceste scoruri prezic severitatea HIV cu o exactitate similară în ceea ce privește rezultatele, indicând necesitatea drenajului extraventricular la pacienții cu pronostic nefavorabil [38].

Diferite abordări au avut ca scop de a rezolva problema coagulării intraventriculare a sângelui cu dezvoltarea ulterioară a hidrocefaliei. Diferite studii promițătoare investighează drenarea ventriculară externă cu sau fără administrare de rt-PA cu scopul de lezare a cheagurilor de sânge. Rezultatele preliminare ale studiului CLEAR III au arătat că fibrinoliza intraventriculară este sigură în sensul coagulării sistemice [39]. O altă abordare cu perspectivă este utilizarea locală a ultrasunetului în combinație cu administrarea de rt-PA pentru lezarea și drenarea HIV, la fel și pentru evacuarea cheagurilor de sânge din ventricole [40]. Până la momentul actual, utilizarea terapiei fibrinolitice locale este încă în stadiu experimental, pe când aplicarea drenajului ventricular este indiscutabilă [7].

Concluzii

În timpul de față nu există recomandări generale atât pentru tratamentul chirurgical, cât și pentru tratamentul izolat medicamentos la pacienții cu HICS. Decizia trebuie să fie bazată pe caracteristicile individuale ale pacientului, pe starea clinică și patologiile asociate. În cazul hemoragiei supratentoriale, datele curente su-

gerează intervenția chirurgicală la paceinții cu hemoragii superficiale (<1cm) [8] și cheaguri lobare mai mari de 30 ml, în lipsa eruperii în sistemul ventricular [28]. În cazul hemoragiilor infratentoriale, intervenția chirurgicală trebuie efectuată în situația deteriorării neurologice, compresiei de trunchi și/sau hidrocefaliei ca rezultat al obstrucției ventriculare. Prezența hemoragiei intraventriculare și hidrocefaliei necesită instalarea rapidă a drenajului ventricular, iar în cazul mass efectului infratentorial, craniotomia este esențială.

Actualmente mai multe trailuri sunt în stadiul de desfășurare: STICH II și MISTIE studiază hemoragiile supratentoriale și tratamentul lor chirurgical, pe când eficiența drenării ventriculare externe cu administrarea de rt-PA este investigată în cadrul studiului Clear III. Cele mai așteptate studii care privesc tratamentul conservativ optim pentru HICS acute sunt focusate asupra managementului optim al TA pentru HICS acute (ATACH II și INTERACT II), precum și asupra sistării acute de anticoagulante (INCH) Tab. 1.

Bibliografie

1. Hemphill, J.C., 3rd, et al., *The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2001. **32**(4): p. 891-7.
2. Dowlatshahi, D., et al., *Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes*. Int J Stroke, 2011. **6**(3): p. 201-6.
3. Al-Shahi Salman, R., D.L. Labovitz, and C. Stapf, *Spontaneous intracerebral haemorrhage*. BMJ, 2009. **339**: p. b2586.
4. Ariesen, M.J., et al., *Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review*. Stroke, 2003. **34**(8): p. 2060-5.
5. Fang, M.C., et al., *Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2004. **141**(10): p. 745-52.
6. Weir, C.J., et al., *Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction*. Lancet, 1994. **344**(8928): p. 999-1002.
7. Morgenstern, L.B., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke,

2010. **41**(9): p. 2108-29.

8. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial*. Lancet, 2005. **365**(9457): p. 387-97.

9. Mayer, S.A., et al., *Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke*. Stroke, 2000. **31**(10): p. 2346-53.

10. Roch, A., et al., *Long-term outcome in intensive care unit survivors after mechanical ventilation for intracerebral hemorrhage*. Crit Care Med, 2003. **31**(11): p. 2651-6.

11. Georgiadis, D., et al., *Influence of inspiration: expiration ratio on intracranial and cerebral perfusion pressure in acute stroke patients*. Intensive Care Med, 2002. **28**(8): p. 1089-93.

12. Caricato, A., et al., *Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance*. J Trauma, 2005. **58**(3): p. 571-6.

13. Pelosi, P., et al., *Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients*. Crit Care Med, 2011. **39**(6): p. 1482-92.

14. Dunham, C.M. and K.J. Ransom, *Assessment of early tracheostomy in trauma patients: a systematic review and meta-analysis*. Am Surg, 2006. **72**(3): p. 276-81.

15. Szeder, V., et al., *The TRACH score: clinical and radiological predictors of tracheostomy in supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage*. Neurocrit Care, 2010. **13**(1): p. 40-6.

16. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage, i., *Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage*. Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 637-48.

17. Anderson, C.S., et al., *Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial*. Lancet Neurol, 2008. **7**(5): p. 391-9.

18. Qureshi, A.I. and Y.Y. Palesch, *Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale*. Neurocrit Care, 2011. **15**(3): p. 559-76.

19. Group, P.C., *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet, 2001. **358**(9287): p. 1033-41.

20. O'Carroll, C.B., et al., *What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic*. Neurologist, 2011. **17**(4): p. 232-5.

21. Collaboration, C.T., et al., *Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **373**(9679): p. 1958-65.

22. Carrera, E., et al., *Spontaneous hyperventilation and brain tissue hypoxia in patients with severe brain injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. **81**(7): p. 793-7.

23. Curley, G., B.P. Kavanagh, and J.G. Laffey, *Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit*. Crit Care Med, 2010. **38**(5): p. 1348-59.

24. McManus, M.L. and S.G. Soriano, *Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol*. Anesthesiology, 1998. **88**(6): p. 1586-91.

25. Mortazavi, M.M., et al., *Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis*. J Neurosurg, 2012. **116**(1): p. 210-21.

26. Broderick, J.P., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 1999. **30**(4): p. 905-15.

27. Prasad, K., A.D. Mendelow, and B. Gregson, *Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. CD000200.

28. Pantazis, G., et al., *Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study*. Surg Neurol, 2006. **66**(5): p. 492-501; discussion 501-2.

29. Morgenstern, L.B., et al., *Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2001. **56**(10): p. 1294-9.

30. Dammann, P., et al., *Spontaneous cerebellar hemorrhage--experience with 57 surgically treated patients and review of the literature*. Neurosurg Rev, 2011. **34**(1): p. 77-86.

31. Krylov, V.V., et al., *[Diagnostic and treatment of hypertensive cerebellar hematomas]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2009. **109**(4): p. 24-9.

32. Papacoccea, A., et al., *[Primary intracerebellar hematomas: surgical indications, prognosis]*. Chirurgia (Bucur), 2010. **105**(6): p. 805-7.

33. Tokimura, H., et al., *Efficacy and safety of key hole craniotomy for the evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010. **50**(5): p. 367-72.

34. Dolderer, S., et al., *Long-term outcome after spontaneous cerebellar haemorrhage*. Eur Neurol, 2004. **52**(2): p. 112-9.

35. Tamaki, T., et al., *Paramedian suboccipital mini-craniectomy for evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2004. **44**(11): p. 578-82; discussion 583.

36. van Loon, J., et al., *Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature*. Acta Neurochir (Wien), 1993. **122**(3-4): p. 187-93.

37. Nishikawa, T., et al., *A priority treatment of the intraventricular hemorrhage (IVH) should be performed in the patients suffering intracerebral hemorrhage with large IVH*. Clin Neurol Neurosurg, 2009. **111**(5): p. 450-3.

38. Hwang, B.Y., et al., *Evaluation of intraventricular hemorrhage assessment methods for predicting outcome following intracerebral hemorrhage*. J Neurosurg, 2012. **116**(1): p. 185-92.

39. Herrick, D.B., et al., *Systemic hematologic status following intraventricular recombinant tissue-type plasminogen activator for intraventricular hemorrhage: the CLEAR IVH Study Group*. Stroke, 2011. **42**(12): p. 3631-3.

40. Newell, D.W., et al., *Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sono-*