



Chapitre 39

Accident vasculaire cérébral hémorragique

Y. L'HERMITTE¹, S. DRAOUA¹, C. RABOTEAU¹, K. TAZAROURTE^{1,2}

Points essentiels

- L'accident vasculaire cérébral hémorragique est une pathologie grave.
- Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques regroupent des pathologies très diverses.
- Mais objectifs thérapeutiques communs : imiter leur croissance précoce, prévenir et traiter les agressions cérébrales d'origine systémiques (ACSOS), prévenir leur récurrence.
- L'orientation de ces patients vers des filières spécialisées diminue la morbi-mortalité.
- L'examen clinique seul ne permet pas de différencier les hématomes des infarctus.
- L'IRM est aussi efficace pour détecter les hémorragies cérébrales et permet d'étudier le parenchyme cérébral.
- Les hémorragies cérébrales en phase aiguë sont des processus dynamiques conditionnant la prise en charge thérapeutique.
- Le pronostic des hématomes intracérébraux est lié à l'augmentation du volume initial.
- Prévenir, identifier et traiter les ACSOS est un facteur pronostic fondamental.
- Reverser un traitement antivitamine K et sans attendre le résultat de la biologie d'un patient traité est une urgence thérapeutique dans ce contexte.

1. Pôle SAMU/SMUR/Médecine Polyvalente/accueil des urgences/Réanimation, Hôpital Marc Jacquet, 77000 Melun

2. Département Anesthésie réanimation, CHU Bicêtre 94, Le Kremlin Bicêtre.

1. Introduction

La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC), considérés comme la deuxième cause de décès dans le monde, connaît depuis quelques années de profondes modifications. L'accident vasculaire cérébral hémorragique est une pathologie grave.

L'enjeu des prises en charge diagnostique et thérapeutique optimisées est fondamental pour des pathologies responsables d'une forte mortalité à 1 mois (près de 50 %) et responsables du décès de 50 % de patients dans les 48 premières heures (1).

Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques regroupent des pathologies très diverses. Les hématomes intra-parenchymateux se différencient des hémorragies méningées tant par leur présentation clinique que par certains aspects de la démarche diagnostic et thérapeutique mais répondant à des objectifs communs : limiter leur croissance précoce, prévenir et traiter les agressions cérébrales d'origine systémiques (ACSOS), prévenir leur récurrence. L'orientation de ces patients vers des filières spécialisées (2), la mise en œuvre de protocoles spécifiques (réversion éventuelle d'un traitement anticoagulant, optimisation de la gestion de la tension artérielle), la mise en œuvre de procédures radio-interventionnelles et la place d'une chirurgie en urgence dans certains cas en sont les clés.

2. Physiopathologie et clinique

2.1. Les hémorragies intra-parenchymateuses

Les hémorragies intra-parenchymateuses sont définies par une irruption de sang dans le parenchyme cérébral et causées par la rupture d'un vaisseau intra-crânien.

Elles représentent 15 % des AVC. L'incidence moyenne est évaluée à 25 pour 100 000 habitants par an. Elle n'est pas liée au sexe et cette fréquence augmente avec l'âge avec une incidence qui double dans la population asiatique (3). La mortalité est évaluée à un mois à 40 % et de 55 % à 1 an (4) et près de 80 % des patients sont dépendants à six mois (vs 40 % pour les infarctus cérébraux). La moitié des décès surviennent dans les 48 premières heures.

L'hypertension artérielle multiplie par 3,7 en moyenne le risque de survenue d'un hématome spontané. Elle constitue le principal facteur de risque d'hémorragie intra-crânienne (5, 6).

On retrouve classiquement et par ordre de fréquence ces hématomes préférentiellement dans les zones profondes du cerveau (capsule interne 35 %, thalamus 10 %, noyau caudé 5 %) mais aussi dans les zones lobaires périphériques (25 %) et la fosse postérieure (cervelet 15 % et pontique dans le tronc cérébral 5 %) (7).

L'angiopathie amyloïde, pathologie des artères de petit calibre (8), constitue la première cause à suspecter chez les patients de plus de 60 ans présentant des hématomes lobaires situés à la partie corticale et sous corticale du parenchyme sans autre cause évidente identifiée. Elle ne peut être affirmée de façon formelle que sur un examen anatomopathologique. La localisation des hématomes est le plus souvent postérieure (lobes occipitaux et temporaux), mais des localisations cérébelleuses peuvent s'observer.

Les thromboses veineuses cérébrales peuvent être aussi responsables d'hémorragies intra-crâniennes. Elles représentent 0,5 % des AVC. De diagnostic parfois complexe, elles sont caractérisées par la grande diversité de leurs étiologies et de leurs formes cliniques (9). La topographie corticale et sous-corticale, le caractère irrégulier et surtout multifocal des hématomes permettent de l'évoquer.

Un éthylysme chronique comme la prise de toxiques chez le sujet jeune (10, 11) sont des facteurs de risque identifiés. Les angéites cérébrales sont des étiologies évoquées plutôt chez le sujet jeune et un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) chez la femme d'âge moyen.

La clinique est conditionnée par le siège de l'hématome. Les localisations les plus fréquentes qui intéressent les noyaux gris centraux du cerveau sont responsables de déficit sensitif et moteur de l'hémicorps controlatéral à la lésion (12). Quand le saignement occupe tout le centre de l'hémisphère on peut constater un coma (13). Les hématomes sous-sensoriels et du tronc cérébral sont moins fréquents. La symptomatologie clinique est souvent dominée par un syndrome dit alterne associant des troubles sensitifs, moteurs et des troubles oculomoteurs. La surveillance rapprochée s'attachera à évaluer les conséquences de l'œdème généré et rechercher des signes d'hypertension intra-crânienne et à rechercher des arguments en faveur d'une hydrocéphalie secondaire.

2.2. Les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA)

Elles sont définies par une irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens liés à la rupture d'un vaisseau intra-crânien. L'incidence mondiale des hémorragies méningées (HM) est de 10/100 000 individus et touche plus les femmes et plutôt vers l'âge de 55 ans. Elles représentent 5 % de l'ensemble des AVC mais près de la moitié des AVC pour les patients de moins de 35 ans.

Les malformations vasculaires représentent l'essentiel des causes des hémorragies méningées.

Elles peuvent survenir par rupture d'anévrismes intra-crâniens. Leur incidence est de 3 à 5 %. Ces anévrismes se retrouvent sur les artères de la base du crâne et particulièrement sur le système carotidien (90 % des cas : artère cérébrale antérieure 35 %, terminaison de la carotide interne 40 %, artère cérébrale moyenne 20 %). Les localisations vertébro-basilaires sont elles, souvent multiples. Ces accidents de rupture de sac anévrysmal peuvent provoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne ou une hémorragie cérébro-méningée.

Le tabac, la prise d'alcool, l'hypertension artérielle, la contraception œstroprogestative constituent les principaux facteurs de risque (15).

Autres causes d'HSA ou d'hématome parenchymateux, les **malformations artério-veineuses (MAV)** sont des anomalies vasculaires congénitales. Leur incidence est dix fois moindre que celle des anévrismes artériels (1/100 000 habitants) et le diagnostic souvent effectué chez le patient vers l'adulte jeune. La mortalité globale est beaucoup plus faible (10 %) que celle des anévrismes artériels. Le siège de ces malformations se retrouve essentiellement en supra-sentorial (90 % des cas).

Le tableau clinique des HSA associe classiquement une céphalée brutale, souvent explosive et d'emblée maximale associée à des nausées, des vomissements volontiers en jet et un syndrome méningé avec une raideur de nuque et des troubles de la vigilance. La recherche d'un effort physique violent et précédant le déclenchement de la céphalée peut être un élément d'orientation. Ces tableaux peuvent parfois être plus frustrés ou à l'inverse générer un coma d'emblée. Des signes neurologiques peuvent cependant parfois compléter le tableau sans valeur localisatrice (signes pyramidaux, une diplopie transitoire, des vertiges). Néanmoins, un anévrisme de l'artère communicante postérieure doit être évoqué devant une mydriase par atteinte du nerf III. Une HSA de petit volume et initialement limitée par la vasoconstriction locale stoppant le saignement peut donner un tableau clinique en deux temps, ne devenant flagrant qu'en cas de récurrence majeure. Parfois un tableau confusionnel peut dominer la clinique.

L'évaluation de la gravité clinique des patients s'effectue grâce à la classification de la WFNS16. L'association d'un déficit moteur et de l'évaluation du score de glasgow permet d'établir 5 grades. La valeur pronostic de cette classification a été confirmée et identifie comme mauvais facteurs pronostics les grades IV et V de l'échelle de la WFNS, le niveau de pression artérielle et l'importance de l'hémorragie évaluée sur le scanner initial.

3. Établir un diagnostic

L'examen clinique seul ne permet pas de différencier les hématomes des infarctus (18).

Il sera établi sur une imagerie cérébrale réalisée en urgence.

Le scanner cérébral pose le diagnostic d'hématome intracérébral avec de très bonnes sensibilité et spécificité (19). Les hématomes frais sont visualisés sous la forme d'une hyperdensité et ce dès les premières minutes du saignement. Un calcul du volume de l'hématome a été proposé en faisant le produit du diamètre le plus large de l'hématome en cm, par le diamètre perpendiculaire, par l'épaisseur sur lequel l'hématome est visible (le nombre de coupe x l'épaisseur de coupe) (20).

L'accès facilité aux IRM rend pertinent l'utilisation en première intention. Deux études (21, 22) prospectives ont montré que l'IRM était aussi efficace dans la détection d'une hémorragie parenchymateuse de moins de 6 heures que le scanner avec une sensibilité de 100 %. Enfin, elle permet une étude précise du parenchyme cérébral.

Dans le cadre d'une suspicion d'HSA, le scanner cérébral est l'examen de première intention. On peut ainsi visualiser une hyperdensité précoce au niveau des espaces sous-arachnoïdien. Le diagnostic peut être mis en défaut dans l'éventualité d'une consultation tardive du patient, en absence d'hyperdensité spontanée après résorption du sang. La classification de Fisher permet d'établir un score de gravité basé sur la nature, le siège et l'importance de l'hémorragie. L'angioscanner permettra quant à lui de visualiser la malformation responsable du saignement, voire d'objectiver un vasospasme précoce. La présence d'une extravasation de produit de contraste appelé « spot sign » est aussi un signe prédictif de croissance de l'hématome (23).

Le recours facilité à l'IRM cérébrale sera proposé quand le scanner ne pourra confirmer l'hémorragie méningée en contexte clinique fortement évocateur. La séquence FLAIR objective ainsi sous la forme d'un hypersignal, la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdien avec une sensibilité supérieure au scanner au-delà des 72 premières heures mais qui n'est pas toujours spécifique. En absence d'accès rapide à l'IRM, la réalisation d'une ponction lombaire est systématique devant toute suspicion d'hémorragie méningée. Néanmoins, celle-ci n'a d'intérêt qu'après un délai de 6 à 12 heures suivant l'hémorragie et peu compatible avec la nécessité d'obtenir un diagnostic urgent. La ponction lombaire dans ce contexte peut ramener un liquide xanthochromique tout à fait évocateur (24).

4. Facteurs pronostics et enjeux de la prise en charge initiale

Les hémorragies cérébrales en phase aiguë sont des processus dynamiques conditionnant la prise en charge thérapeutique. Leur pronostic impose une optimisation des traitements pour agir sur les principaux déterminants du pronostic : la croissance de l'hématome, prévenir les ACSOS, traiter les conséquences systémiques de la souffrance cérébrale, prévenir le re-saignement dans le cadre des HSA, identifier et traiter les patients relevant d'une chirurgie urgente ou de procédures radio-interventionnelles.

Le pronostic des hématomes intracérébraux est lié à l'augmentation de son volume initial, au risque d'hypertension intracrânienne et aux complications neurologiques générales induites : inondation ventriculaire, hydrocéphalie, troubles de déglutition et complications thrombo-emboliques (25). Des données récentes ont objectivé l'importance pronostic du volume de l'hématome (26) (réf. Chuang, 2009) avec un cutt-off à 30 ml. Une étude plus récente a proposé un index de croissance ultraprécoce (27) (réf. Rodriguez, 2011).

Une poussée hypertensive est présente chez 90 % des patients victimes d'un hématome cérébral (28) et responsable d'une aggravation clinique chez 14 à 26 % des patients (29). Chez 38 % des patients, on constate une augmentation de plus d'un tiers du volume de leur hématome dans les trois premières heures dont 26 % dans l'heure avec une augmentation du risque hypertension intracrânienne et d'inondations ventriculaires (29). La prise en charge agressive de l'hypertension artérielle a démontré son intérêt en limitant la croissance de l'hématome cérébral (30). Pour autant la gestion de l'hypertension artérielle à la phase aiguë des hémorragies cérébrales non-traumatiques répond à deux contradictions : limiter l'hypertension artérielle responsable d'une augmentation du volume, l'hématome sans pour autant générer une hypotension artérielle responsable d'une baisse de la perfusion de pression de perfusion cérébrale (31) justifiant de surveiller au mieux l'hémodynamique cérébrale. Chez les patients dans le coma, l'optimisation de tels monitoring semble indispensable. L'étude INTERACT-2 qui est en cours tente d'évaluer l'intérêt d'une réduction agressive de la pression artérielle.

L'œdème périlésionnel, vasogénique initialement puis mixte, se développe de façon très importante les 24 premières heures pour atteindre son maximum vers le dixième jour. La réalisation systématique d'un doppler transcrânien permettra de détecter rapidement les situations à risques voire avérées. L'administration de mannitol ou SSH doit se réaliser devant une dégradation rapide de l'état de conscience, l'apparition d'une anisocorie ou la constatation d'anomalies du flux dans l'artère sylvienne moyenne constaté sur le doppler transcrânien.

La prévention des ACSOS implique des objectifs tensionnels avec pression artérielle moyenne > 80 mmHg. Néanmoins, la phase aiguë des hémorragies cérébrales est souvent dominée par des chiffres tensionnels élevés, pour lesquels l'ASA recommande de maintenir une PAM au-dessous de 130 mmHg. Toute hypoxie sera corrigée au besoin par un recours à la ventilation artificielle. L'indication de l'intubation est formelle chez les patients avec, un score de Glasgow < 9 ou des troubles ventilatoires responsables d'une hypoxie. Une normocapnie sera maintenue chez le patient ventilé. Toute fièvre sera traitée.

La prévention des pneumopathies par la recherche troubles de déglutition doit être systématique car elle grève le pronostic des patients.

La survenue de crises convulsives varie suivant les études (de 5 à 16 %) chez les patients présentant une HSA et est majoré par la présence de lésions corticales. Elles surviennent essentiellement au cours des 24 premières heures et sont un facteur indépendant de mauvais pronostic (32). Le bénéfice à traiter préventivement ces crises reste discuté.

Des complications cardiovasculaires et pulmonaires sont fréquemment observées au cours des HSA lié à un véritable orage sympathique au moment de la rupture anévrysmale. On retrouve ainsi des troubles du rythme cardiaque et des anomalies du segment ST, de l'onde T et de l'intervalle QT voire une dysfonction ventriculaire avec une élévation de la troponine. L'atteinte pulmonaire est quant à elle dominée

par des lésions alvéolo-capillaires parfois responsables d'un œdème pulmonaire neurogénique.

Un contrôle strict de l'osmolalité sanguine pour limiter la gravité lié à l'œdème cérébral doit être maintenue. La prévention de la maladie thrombo-embolique sera mise en place par des bas de contention puis la prescription d'HBPM à dose préventive entre le 2^e et le 4^e jour (accord professionnel). Une prévention des ulcères gastriques sera débutée.

5. Patients sous traitement anticoagulant ou/et anti-agrégants plaquettaires

5.1. Les antivitamines K (AVK)

En France 1 % de la population est sous traitement AVK et sujette à des contraintes de manipulation et de surveillance qui s'avèrent importantes. Il s'agit d'ailleurs de la première cause d'hospitalisation pour effet secondaire médicamenteux (12,7 % en 2007). Les hématomes intracérébraux représentent 10 % des hémorragies graves sous AVK avec une augmentation du risque absolu de 0,6 % à 2 % par an de faire un hématome cérébral (33). L'amélioration du monitoring des patients a ainsi permis de diminuer l'incidence de la pathologie dans ce contexte. L'association d'un traitement antivitamine K et d'aspirine double elle, le risque d'hématome cérébral..

L'évolution naturelle des hématomes dans ce contexte est responsable d'une augmentation de volume 54 % dans les trois premières heures vs 35 % pour les hémorragies spontanées (30) et particulièrement quand l'INR est élevé. Cette augmentation de volume est responsable d'une augmentation très significative de la mortalité de 46 à 67 % vs 30 à 40 % pour les hémorragies intracérébrales spontanées (34) et particulièrement chez les patients de plus de 75 ans.

La HAS a publié en avril 2008 des recommandations sur la prise en charge des accidents hémorragiques des patients traités par AVK. La stratégie thérapeutique urgente vise à normaliser l'hémostase en urgence et d'obtenir rapidement un INR < 1,5. Chaque minute compte. Compte tenu du risque vital, après arrêt des traitements par AVK une mesure de l'INR sera réalisée en urgence dans un premier lieu, mais dont les résultats ne doivent pas retarder l'administration de concentrés prothromboniques (CCP, exprimés en UI/Kg de facteur IX), aussi appelés PPSB dont l'administration accélérée est possible en cas d'extrême urgence. En l'absence d'INR on administrera 25 UI/kg de CCP (soit 1 ml/kg). Le pic plasmatique est obtenu en 10 minutes en administration par intraveineuse lente mais peut être administré en flash 10 puis 10 UI/Kg à 2 minutes d'intervalle) permettant d'obtenir un INR <1,5 chez tous les patients en 3 minutes (35).

La demi-vie (du facteur VII) étant inférieure à celle des AVK un complément immédiat par 10 mg de vitamine K sera administré en privilégiant la voie orale et

dont le délai d'efficacité est de 4 à 6 heures. Il est recommandé de réaliser un contrôle de l'INR à 30 minutes qui peut justifier alors d'administrer une nouvelle dose de CCP selon le RCP. L'implantation des recommandations dans les équipes de soins est essentielle.

Dans le cadre d'une prescription initiale d'AVK pour une cardiopathie à très haut risque emboligène (valve cardiaque mécanique) la balance bénéfice risque est bien sûr complexe et définie au cas par cas. En pratique, la reprise des traitements anticoagulants se fait avec de l'héparine à partir de la 48^e heure pour certaines équipes, mais il n'existe pas de recommandations codifiées à ce jour.

5.2. Antiagrégants plaquettaires

La prise d'antiagrégants plaquettaires (APP) reste un facteur de risque discuté de risques de survenue d'hématomes intracérébraux. Il semble cependant que les hématomes intraparenchymateux survenant chez les patients traités de longue date aux AAP, soient de volumes plus importants et plus graves (36).

5.3. Patients sous autres traitements anticoagulants

Les nouveaux anticoagulants prennent un place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique de la prévention secondaire des AVC. On identifie les inhibiteurs du facteur X activé (rivaroxaban, apixaban), de la thrombine (dagibatran). L'étude Rocket a montré une diminution du risque de survenue d'hématome dans un groupe de patients traité par rivaroxaban vs warfarine (37).

Les patients traités par héparine non fractionnée et à dose curative peuvent bénéficier d'une antagonisation par de la protamine qui sera administrée en IVL à une dose ajustée en fonction de la dose d'héparine administrée (1/2 vie de 1 à 2 heures) et dont la surveillance va s'effectuer sur le temps de thrombine. Se pose le problème des héparines de bas poids moléculaire à demi-vie longue et à activité antiXa sélective pour lesquelles il n'existe pas d'antidote.

Enfin, il n'existe pas à ce jour de données concernant les stratégies thérapeutiques chez les patients sous traitement par les nouveaux anticoagulants.

6. Traitement spécifiques

6.1. Place du Facteur VII

La place de l'administration de facteur VII activé présenté par l'étude FAST dans laquelle était fondé beaucoup d'espoir pour limiter la taille des hématomes par une action rapide sur l'hémostase (38) n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité.

6.2. Chirurgie et gestes endovasculaires

Prévenir un re-saignement précoce dans le cadre des HSA par rupture d'anévrisme, responsable d'une mortalité précoce (39) est essentiel.

Elle repose sur l'exclusion du sac anévrisimal soit par technique chirurgicale soit par traitement endovasculaire. À ce jour, quand les deux types de thérapeutiques sont accessibles, la voie endovasculaire est préférée (40).

L'étude randomisée STICH (41) n'a pas démontré de supériorité à la chirurgie des hématomes vs un traitement conservatoire sauf pour le sous-groupe des hématomes lombaires < 1 cm de profondeur et opéré dans les 12 heures ainsi que ceux de la fosse postérieure > 3 cm. Cette donnée se retrouve pour les patients qui ont une compression ventriculaire avec hydrocéphalie justifiant alors la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe. Les hémorragies cérébelleuses bénéficient elles de la chirurgie en urgence quand elles sont responsables d'une altération de la conscience ou de signes de compression du tronc cérébral. L'essai STICH -2 qui est en cours et focalisé sur les hématomes lobaires proches de la surface permettra de préciser les stratégies chirurgicales.

7. Orientation

7.1. Un contexte particulier : une contrainte temporelle initiale

Chez les patients pris en charge pour un tableau déficitaire évoquant un AVC et donc un hématome intracérébral dans 15 % des cas, il n'est possible de différencier une hémorragie intracérébrale d'un infarctus que par la réalisation d'une imagerie cérébrale. L'acheminement vers une unité neuro-vasculaire ou un établissement intégré dans une filière organisée des patients suspects d'AVC est particulièrement indiqué pour ceux pris en charge dans les délais compatibles avec une éventuelle thrombolyse si le patient est victime d'un infarctus cérébral (délai : début des troubles-thrombolyse < 4 h 30) (42).

La prise en charge en filière spécialisée est donc un enjeu majeur. Les patients victimes d'hématomes intracérébraux orientés vers une unité neuro-vasculaire bénéficient en termes de morbi-mortalité de telles prises en charge.

La présentation clinique initiale bien différente des patients victimes d'une hémorragie méningée les orientent sur de filières neurochirurgicales disposant de plateaux techniques neurochirurgicaux et/ou neurointerventionnels. Cette présentation dichotomique est nécessairement réductrice des situations qui ne reflète cependant pas l'intégralité de situations cliniques et organisationnelles pour des patients relevant souvent de prises en charge pluriprofessionnelles.

8. Conclusion

L'identification précoce des situations cliniques, l'acheminement *via* des filières spécialisées et organisées des patients victimes d'accident vasculaire cérébral hémorragique sont des éléments pronostics majeurs. Les stratégies de réversion des traitements anticoagulants chez les patients traités, une définition de celles à venir concernant les nouveaux anticoagulants sont aussi essentielles.

Références

1. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. Rønning O.M., Guldvog B., Stavem K.J. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 May ; 70(5) : 631-4.
2. Crozier S. Traitement des hémorragies cérébrales. *Presse Med* 2007 ; 36 : 142-9.
3. Qureshi A.I., Giles W.H., Croft JB. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology* 1999 ; 52 : 1617-21.
4. Charlotte J.J. van Asch Md, Merel J.A., Luitse MD. a, Gabriël J.E., Rinkel M.D. a, Ingeborg van der Tweel PhD b c, Ale Algra M.D. a b, Catharina J.M. Klijn M.D. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, Volume 9, Issue 2, Pages 167-176, February 2010.
5. Feldmann E., Broderick J.P., Kernan W.N., et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2005 ; 36 : 1881-5. 10
6. Brott T., Thalinger K., Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986 ; 17 : 1078-83.
7. Qureshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P., et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1450-60.
8. Greenberg S.M., Vonsattel J.P. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. 1997 Jul ; 28(7) : 1418-22.
9. Bousser M.G., Ross Russel R.W. Cerebral venous thrombosis. London : W.B. Saunders ;1997.
10. Kase C.S. & Caplan L.R. Intracerebral hemorrhage, Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA 1994.
11. Green R.M., Kelly K.M., Gabrielsen T., Levine S.R., Vanderzant C. Multiple intracerebral hemorrhages after smoking "crack" cocaine. *Stroke*. 1990 Jun ; 21(6) : 957-62.
12. *Brain*. 1996 Dec;119 (Pt 6):1873-86. Thalamic haemorrhage. Chung C.S., Caplan L.R., Han W., Pessin M.S., Lee K.H., Kim J.M.
13. Kumral E., Kocaer T., Ertübey N.O., Kumral K. Thalamic hemorrhage. A prospective study of 100 patients. *Stroke*. 1995 Jun ; 26(6) : 964-70.
14. J. van Gijn and G. J. E. Rinkel. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. Volume 124, Issue 2 ; pp. 249-278.
15. Feigin V.L., Rinkel G.J., Lawes C.M., et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005 ; 36 : 2773-80.

16. Rosen D.S., Macdonald R.L. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004 Mar ; 54(3) : 566-75 ; discussion 575-6.
17. Smith E.E., Rosand J., Greenberg S.M. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2005 ; 15 : 259-72.
18. Qureshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P., Batjer H.H., Hondo H., Hanley D.F. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001 May 10 ; 344(19) : 1450-60.
19. Flibotte J.J., Hagan N., O'Donnell J., Greenberg S.M., Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 Sep 28 ; 63(6) : 1059-64.
20. The Kothari R.U., Brott T., Broderick J.P., Barsan W.G., Sauerbeck L.R., Zuccarello M., Khoury J. ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996 Aug ; 27(8) : 1304-5.
21. Kidwell C.S., Chalela J.A., Saver J.L., Starkman S., Hill M.D., Demchuk A.M., et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004 ; 292(15) : 1823-30.142
22. Fiebach J.B., Schellinger P.D., Gass A., Kucinski T., Siebler M., Villringer A., et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage. Multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004 ; 35(2) : 502-6.)
23. Murai Y., Ikeda Y., Teramoto A., Goldstein J.N., Greenberg S.M., Smith E.E., Lev M.H., Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007 ; 69 : 617.
24. Van der Wee N., Rinkel G.J., Hasan D., van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Mar ; 58(3) : 357-9.
25. Joseph P., Broderick M.D., Thomas G., Brott M.D., John E., Duldner M.D, Thomas Tomsick M.D., Gertrude Huster M.H.S. Volume of Intracerebral Hemorrhage A Powerful and Easy-to-Use Predictor of 30-Day Mortality. *Stroke* 1993 ; 24 : 987-993.
26. Chuang Y.C., Chen Y.M., Peng S.K., Peng S.Y. Risk stratification for predicting 30-day mortality of intracerebral hemorrhage. *Int J Qual Health Care* 2009 ; 21 : 441-447.
27. Rodriguez-Luna D., Rubiera M., Ribo M., Coscojuela P., Piñeiro S., Pagola J., Hernandez-Guillamon M., Ibarra B., Romero F., Alvarez-Sabin J., Montaner J., Molina C.A. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2011 Oct 25 ; 77(17) : 1599-604.
28. Robert G., Hart M.D., Bradley S. Boop M.D., David C., Anderson M.D. Oral Anti-coagulants and Intracranial Hemorrhage Facts and Hypotheses *Stroke* 1995 ; 26 : 1471-1477.
29. Flibotte J.J., Hagan N., O'Donnell J., Greenberg S.M., Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 Sep 28 ; 63(6) : 1059-64.
30. Anderson C.S., Huang Y., Wang J.G., Arima H., Neal B., Peng B., Heeley E., Skulina C., Parsons M.W., Kim J.S., Tao Q.L., Li Y.C., Jiang J.D., Tai L.W., Zhang J.L., Xu E., Cheng Y., Heritier S., Morgenstern L.B., Chalmers J. INTERACT Investigators. *Lancet Neurol* 2008 May ; 7(5) : 391-9.
31. Qureshi Adnan I. M.D., Bliwisi Donald L. PhD, Bliwisi Nancy G. PhD, Akbar M., Sohail M.D., Uzen Guven M.D., Frankel Michael R. M.D. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: A retro-

- spective analysis with a random effects regression model. *Critical Care Medicine*: March 1999 ; Volume 27 ; Issue 3, pp. 480-485.
32. Claassen J., Jette N., Chum F., et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007 ; 69 : 1356-65.
 33. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., Stern B.J., Hertzberg V.S., Frankel M.R., Levine S.R., Chaturvedi S., Kasner S.E., Benesch C.G., Sila C.A., Jovin T.G., Romano J.G. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005 Mar 31 ; 352(13) : 1305-16.
 34. Rosand J., Eckman M.H., Knudsen K.A., Singer D.E., Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004 Apr 26 ; 164(8) : 880-4.
 35. Vigué B., Ract C., Tremey B., Engrand N., Leblanc P.E., Decaux A., Martin L., Benhamou D. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007 Apr ; 33(4) : 721-5. Epub 2007 Jan 27.
 36. Saloheimo P., Ahonen M., Juvela S., Pyhtinen J., Savolainen E.R., Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 2006 Jan ; 37(1) : 129-33. Epub 2005 Dec 1.
 37. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. Rocket af Investigators. N Engl J Med. 2011 Sep 8 ; 365(10) : 883-91. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.
 38. Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K., Broderick J., Davis S., Diringer M.N., Skolnick B.E., Steiner T. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *Fast Trial Investigators. N Engl J Med* 2008 May 15 ; 358(20) : 2127-37.
 39. Ohkuma H., Tsurutani H., Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001 May ; 32(5) : 1176-80.
 40. Molyneux A., Kerr R., Stratton I., Sandercock P., Clarke M., Shrimpton J., Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Oct 26 ; 360(9342) : 1267-74.
 41. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M., Murray G.D., Teasdale G.M., Hope D.T., Karimi A., Shaw M.D., Barer DH. Stich investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas – International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005 Jan 29-Feb 4 ; 365(9457) : 387-97.
 42. Werner Hacke M.D. and European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359, 13 : 1317-29.