



Sekonder İntraventriküler Kanamalarda Klinik Özellikler ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

The Specific Features and Prognostic Factors in Secondary Intraventricular Hemorrhage: A Single-Center Experience

Semih GİRAY¹, Kadir TUFAN², Feyzi Birol SARICA², Zülfikar ARLIER¹, Orhan ŞEN²

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Yazışma Adresi: Kadir TUFAN / E-posta: kadirtufan@hotmail.com

ÖZ

AMAÇ: Tüm inme nedenleri arasında en kötü sonlanımlı grup olarak kabul edilen spontan intraserebral kanamalara sıklıkla intraventriküler kanamalar eşlik eder. Bu çalışmanın amacı, intraserebral kanamalara sekonder gelişen intraventriküler kanamalarda sonlanımla hematoma volümü ve anatomik lokalizasyonla intraventriküler kanamalar arasındaki ilişkiyi irdelemektir. Ayrıca spontan intraserebral kanamaların ventriküle açılmasının klinik sonlanıma etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Mart 2006 - Mart 2008 ayları arasında kliniğimizde 70 non-travmatik spontan intraserebral kanama olgusu yatırılarak tedavi edildi. İntraserebral hematoma lokalizasyonu, ortalama volümü, ventriküle açılım oranları ve ortalama intraventriküler kanama skorlarının klinik sonlanım üzerine etkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: İntraserebral kanamalı hastaların 25'inde intraventriküler kanama eşlik etmekteydi. Kaudat, talamik ve putaminal kanamalar en fazla intraventriküler kanama sıklığı gösteren lokalizasyonlardı. İntraserebral kanama volümü ve lokalizasyonla intraventriküler kanama oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. İntraventriküler kanama birlikteliği en fazla kaudat lokalizasyonda gözlenmesine karşın, daha iyi prognoz göstermekteydi. İntraserebral kanamalarda ventriküler açılımın klinik sonlanım üzerine olumsuz etkili olduğu gösterildi ve istatistiksel olarak ventriküler açılım bağımsız prognostik faktör olarak saptandı.

SONUÇ: İntraventriküler kanama, spontan intraserebral hematoma bulunan hastaların üçte birinde izlenmiştir. İntraventriküler kanama oluşumunun; intraserebral hematoma volümü ve lokalizasyonu ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Spontan ventriküler dekompresyonun, kötü prognoz bulgusu olduğu saptandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İnme, Spontan intraserebral kanama, İntraventriküler kanama

ABSTRACT

AIM: Spontaneous intracerebral hemorrhage is the most devastating type of stroke and often accompanied by intraventricular hemorrhage. The purpose of this study was to examine the relationship between intracerebral hemorrhage volume and anatomic location for intraventricular hematomas, effects to the outcome of intracerebral hematoma decompression into the ventricle.

MATERIAL and METHODS: 70 patients diagnosed with non-traumatic spontaneous intracerebral hemorrhage were included. In 25 patients intracerebral hemorrhage was accompanied by intraventricular hemorrhage. Average intracerebral hematoma volume, intraventricular hemorrhage rate and the average scores, the intracerebral hemorrhage localization and its effects on clinical outcome were evaluated statistically.

RESULTS: In 25 patients with intraventricular hematomas was accompanied by intraventricular hemorrhage. Intraventricular hemorrhage was more common in patients with caudate, thalamic and putaminal hemorrhages. There was statistically significant relationship between localization and volume of intraventricular hematomas with the formation of intraventricular hemorrhage. It has shown that ventricular expansion of intracerebral hematoma has negative effect on outcome. Ventricular expansion found to be statistically significant independent prognostic factors.

CONCLUSION: Intraventricular hemorrhage was observed in one third of patients with intracerebral hematomas. There was a significant association between the intraventricular hemorrhage presence with intraventricular hematoma volume and location. Spontaneous ventricular decompression was associated with poor outcome.

KEYWORDS: Stroke, Intraventricular hemorrhage, Spontaneous intracerebral hemorrhage

GİRİŞ

Hipertansif beyin kanamaları; putamen, talamus, serebellum, pons, kaudat nukleus başı, ventrikül içi gibi spesifik bölgelerde ortaya çıkma eğilimindedir. Lober hemorajiler, hipertansiyonla birlikte olma eğilimindedir, ancak normal kan basıncıyla birlikte de ortaya çıkabilirler ve etiyolojik bir faktörün radyolojik olarak tespiti de mümkün olmayabilir.

Tüm inme nedenleri arasında en ölümcül olarak kabul edilen spontan intraserebral kanamalara (SİSK) sıklıkla intraventriküler kanamalar (İVK) eşlik eder. SİSK'nın bir komplikasyonu olarak gelişen İVK birçok çalışmada kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir (5,33,35). İVK'nın, sebep olduğu hidrosefali ile ve ventriküler sistemde gözlenen kan yıkım ürünleri aracılığıyla sonlanımanegatif yönde etki ettiği düşünülmektedir (1,8,26). İVK'da geleneksel tedavi yöntemi; takip veya İSK'nın cerrahi olarak boşaltılması (konvansiyonel kraniotomi veya minimal invaziv girişimler ile) ve eksternal ventriküler drenaj (EVD) teknikleri ile İVK'nın boşaltılmasına dayanmaktadır (1,22,31,38).

Bu çalışmanın amacı, SİSK'a sekonder gelişen İVK'larda sonlanımın hematom volümü ve anatomik lokalizasyon ile İVK arasındaki ilişkiyi irdelemektir. Ayrıca SİSK'lerin ventriküle açılmasının klinik sonlanıma etkisini araştırmaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Mart 2006 - Mart 2008 ayları arasında kliniğimizde 70 nontravmatik SİSK olgusu yatırılarak tedavi edildi. 37'si kadın ve 33'ü erkek olan bu hastaların yaşları 32 ile 88 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması ise 61.9 yıl idi. Ayrıca olguların 25'inde SİSK ile birlikte İVK mevcuttu. İVK'sı olan grupta yaş ortalaması 61 iken, İVK'sı olmayan grupta ise 62.6 olarak tespit edildi. Kliniğimize başvuran hastaların hepsinde sistemik muayene uygulandıktan sonra, nörolojik durumları "Glaskow Koma Skalası" (GKS) ve "FOUR skoru" ile değerlendirildi. Tanı bütün hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya Serebral manyetik rezonans(MR) incelemeleri ile konuldu. Travmatik İSK, primer İVK, hemorajik infarkt tanısı olan olgular ile AVM veya tümöral yapılarla ikincil gelişen İSK olguları çalışma kapsamına alınmadı. Koagülopati (INR> 1.5) ve düşük platelet seviyesi (<50.000) olanlar çalışmaya alındı ve az sayıdaki bu hasta grubunda mortalite açısından ilave risk olup olmadığı analiz edildi. Hastaların nörolojik bulguları; kitle etkisi ve fokal nörolojik hasarlar olarak sınıflandırıldı.

Parankimal hemorajiler lokalizasyonuna göre ayrıldılar. SİSK volümü hesaplanmasında; "ABC/2 metodu" kullanıldı ve sonuçlar cm³ olarak not edildi (21). İVK volümü hesaplanmasında ise; Hijdra ve ark.nın önerdiği İVK skorlama yöntemi kullanıldı (15).

Parankimal hematolarda; GKS puanı 5'den az olan olgularla, nörolojik tablosu stabil olanlar, çok derin yerleşimli İSK'sı bulunanlar, ile kitle etkisi yapmayan küçük İSK'sı bulunan toplam 70 hastaya medikal veya cerrahi tedavi uygulandı. Medikal tedavide; beyin ödeminin düzeyine göre uygun kombinasyonlarda antiödem tedavi (%20'lik mannitol,

dexametasone, furosemide ile) ve difenilhidantoin ile antiepileptik tedavi başlandı. Hastalarda risk faktörü olarak kabul edilen sistemik hastalıklarına (hipertansiyon, diabetes mellitus, koagülopati ve trombositopeni gibi) yönelik tedavileri planlandı. Ayrıca hastalığın başlangıcında veya kontrol radyolojik takiplerinde; İVK saptanan olgularda ve/veya hidrosefaliye gidiş gösteren 12 olguda ise EVD uygulaması (cerrahi tedavi) yapıldı. İVK'sı bulunan toplam 25 hastadan 9'una (%36) EVD uygulanırken, İVK'sı bulunmayan toplam 45 hastanın sadece 3'üne (%6.6) gelişen hidrosefali nedeniyle EVD gerekli oldu. Olgularda demografik veriler, klinik bulgular, cerrahi yaklaşım (eksternal ventriküler drenaj; EVD) ve klinik sonlanım (mRS>3 kötü prognoz) değerlendirildi.

Ortalama İSK volümü, İVK oranı (%) ve median İVK skorları; İSK lokalizasyonun sağ kalım üzerine etkileri; istatistiksel olarak karşılaştırılarak değerlendirildi. İSK'sı bulunan hastalarda ve buna eşlik eden İVK'sı bulunmayan hastalarda; mortalite, hastanede kalış süreleri, EVD uygulanımı, kötü prognoz ve EVD uygulanması sonrası kötü prognoz açısından istatistiksel olarak karşılaştırılarak değerlendirilme yapıldı.

İstatistiksel analiz için; SPSS programı version 15 kullanıldı. Sürekli veriler için; ortalama veya median (min-max.) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında; MWU veya "independent-samples students t-testi" kullanıldı. İSK değerlendirilmesi için ANOVA yöntemi kullanılırken, İVK değerlendirmesi için "Bivariate logistic regression" yöntemi kullanıldı. Kategorik veriler için ise; "Pearson veya Fisher Exact Test"ten faydalanılmıştır (p <0.05 anlamlı kabul edilmiştir).

SONUÇLAR

Toplam 70 SİSK olgusunun 25'i (%35.7) beraberinde İVK göstermekteydi. Kaudat, talamik ve putaminal kanamalar en fazla intraventriküler açılım gösteren lokalizasyonlardı (sırasıyla %66,%50,%47) (Tablo I).

Ortalama NIHSS (The National Institute of Health Stroke Scale) skoru İVK grubunda 17, İVK olmayan grupta 8 (MWU test p<0.001) saptandı.

İVK'lı grupta ortalama İSK volümü 24 mL iken sadece İSK'sı olan grupta ise 12 mL (t test p<.001) olarak saptandı. İSK volümü ve lokalizasyonu ile İVK oluşumu arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.001) (Tablo I). Kaudat lokalizasyon İVK insidansı en fazla olan bölge olmasına karşın iyi prognoz (%75) göstermekteydi. Ancak istatistiksel analiz ile; lokalizasyonun mortalite üzerine etkili olmadığı görüldü (p=0.045).

70 hastalık serimizde 18 hasta (%25) kaybedildi. İVK bulunan 25 İSK hastasından 10'unda (%40) ölüm olurken, İVK bulunmayan 45 İSK hastasının sadece 8'inde (%17.7) ölüm gelişti. Bu değerler, İSK'da ventriküler açılımın mortalite üzerine olumsuz etkili olduğunu göstermiş olup istatistiksel olarak ventriküler açılım bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır (p<0.001) (Tablo II, Tablo III).

Yaş ve İSK volüm kontrolü yapıldıktan sonra; İVK'lı olgularda taburculuk döneminde mRS 4-6 olanların sayısı, İVK olmayan gruba göre yaklaşık 2 kat fazlaydı (p=0.001).

Tablo I: İntraserebral Kanamanın (İSK), Lokalizasyonlarına, Kan Hacimine ve Ventiküllere Açılımına Göre Dağılımı

	Talamus (n=10)	Putamen (n=17)	Lobar (n=28)	Kaudat (n=6)	Pons (n=5)	Serebellum (n=4)	Toplam (n=70)	p-value
Ortalama İSK hacmi (mL)	14 (10.8-17)	20 (17-24)	21 (17-27)	5 (3-7.7)	6 (4-9)	4.8 (2-11)	16	<0.001*
İVK (%)	5 (50)	8 (47)	6 (21.4)	4 (66)	1 (20)	1 (25)	25 (35.7)	<0.001**
Ortalama İVK skoru	5.1 (1-12)	7.4 (1-12)	4.0 (1-12)	8.0 (1-11)	6.0 (1-11)	2.0 (2-7)	7.0 (1-12)	0.15***

*varyans analizi, ** χ^2 -testi, ***Kruskal-Wallis testi.

Tablo II: Klinik Sonlanım ve Prognoz Açısından Ventriküle Açılımı Olan ve Olmayan İntraserebral Kanamalı Hastaların Karşılaştırılması

	İVK (+) (n=25)	İVK (-) (n=45)	p-değeri
Mortalite (%)	10 (40)	8 (17.7)	OR4, %95CI 2.1, 5.0, <0.0001*
Kötü prognoz (%)	16 (64)	12 (26.6)	OR3.4, %95CI 2.4, 5.0, <0.0001*
Ortalama hastanede kalış süresi (gün)	16 ± 8	11 ± 4	<0.001 (t test)
Eksternal ventriküler drenaj(EVD)	9 (36)	3 (6.6)	OR6.4, %95CI 4.4, 15.0, <0.0001*
EVD uygulanan olgularda kötü prognoz	6 (24)	2 (4.4)	p=0.65*

* χ^2 -testi.

Tablo III: İntraserebral Kanama Yeleşimine Göre Klinik Sonlanım ve Mortalite Oranlarının Dağılımı

	Talamus (n=10)	Putamen (n=17)	Lobar (n=28)	Kaudat (n=6)	Pons (n=5)	Serebellum (n=4)	Toplam (n=70)	p-değeri
İVK (-) olgularda	1/5 (20)	3/9 (33)	5/22 (22.7)	0/2 (0)	2/4 (50)	1/3 (33)	12/45 (26.6)	<0.018*
Kötü prognoz (%)	3/5 (60)	5/8 (62.5)	5/6 (83)	1/4 (25)	1/1 (100)	1/1 (100)	16/25 (64)	<0.001*
Mortalite	3	4	8	0	2	1	18	0.045*
Tüm hastalara olan oranı (%)	(30)	(23.5)	(28.5)	(0)	(40)	(25)	(25.7)	

* χ^2 -testi.

Hastaların hastanede kalış süreleri ortalaması; İVK'lı hasta grubunda 16 ± 8 gün iken, İVK saptanmayan grupta ise 11 ± 4 gün olarak saptanmıştır. Ventriküler açılım gösteren İSK olgularında hastanede kalış süreleri; istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulunmuştur ($p<0.001$).

Olguların 12'sine (%17.1) EVD uygulandı. Bu grupta; İVK'sı bulunan olguların 9'unda (%36) ventrikülostomi ihtiyacı bulunurken, İVK'sı bulunmayan sadece 3 olguda (%6.6) ventrikülostomi gerekli bulunmuştur. EVD uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında; EVD ihtiyacı gösteren hastalarda sonlanım daha kötü bulundu (Tablo II, III).

Başvuru anında 3 olguda düşük platelet sayısı ve 6 olguda koagülopati saptandı. Düşük platelet sayısı ve koagülopati ile İVK arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.3$).

TARTIŞMA

İntraserebral kanama, tüm inmelerin %10'unu (%5-30) oluşturur ve bu hastaların yaklaşık üçtebirinde intraventricüler

kanama eşlik eder. Populasyonda görülme sıklığı yüzbinde 15 (7-61)'dir. Sıklığı yaş ile birlikte artar (7,13).

Tüm yaş ve lokalizasyonlar için en sık (%45-91) gözlenen etyolojik faktör, hipertansiyondur (10). Charcot ve Bouchart 1868'de bu kanamaların hipertansiyon sonucu intraserebral arteriyel mikroanevrizmaların rüptürüne bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mikroanevrizmaların, kronik arteriyel hipertansiyonla birlikte buldukları ise Cole ve Yates tarafından gösterilmiştir. Bu nedenle hipertansif İSK'lar genellikle bu arterlerin beslediği bazal yapılarda gözlenirler (6,7). Hipertansif kanamaların %65'i putamen ve talamusta, %11 ponsta, %8 serebellumda, %18 subkortikal beyaz cevherde izlenmektedir (33). Vasküler anomalilerden; AVM ve kavernoöz anjiomlara bağlı gelişen İSK'lar ise genellikle genç ve normotansif bireylerde gözlenmektedir (7,18). Serebral amiloid anjiyopati spontan serebral kanamanın arteriyel hipertansiyon ve serebral anevrizmadan sonra 3. en sık nedenidir. Spontan serebral kanamalı vakaların %10-38'

inde serebral amiloid anjiyopati etkindir. Serebral amiloid anjiyopati 65 yaş üzeri kişilerde serebral kanamanın en sık nedenidir (3). Serebral beyaz madde ya da subaraknoid aralıktaki küçük arterlerin duvarında kongofilik amiloid madde birikimi sonucunda artan frajiliteden ötürü kanama olmaktadır (12,14). Diğer risk faktörleri arasında; hematolojik hastalıklar (hemofili, trombotik trombositopenik purpura ve lösemi gibi), ilaçlar (antikoagülan, trombolitik ve sempatomimetik ilaçlar gibi) ve maligniteler (koriokarsinoma, melanoma, renal hücreli kanser metastazları ve glioblastoma multiforme gibi) sayılabilir (2,9,17,27). Bizim çalışmamızda da en sık etiyoloji hipertansiyon olarak saptanmıştır.

Young İSK lokalizasyonlarını; medial (talamik, kaudat nukleus, globus pallidum, korpus kallozum) ve lateral (putaminal, lobar, korona radiata) olarak iki gruba ayırmıştır (37). Primer intraserebral kanamaların %70'i bazal ganglion ve talamusda, %13'ü beyin sapında, %10'u serebral loblarda ve %9'u serebellumda oluşur. En sık görüldüğü lokalizasyon olan putamen tüm spontan beyin kanamalarının 1/3-1/2'sini oluşturur (11).

ICH, değişik serebral lokalizasyon gösterebilir ve buna bağlı olarak değişik tip nörolojik defisitlere sebep olabilir. Hemisferik yerleşim ile mortalite arasındaki ilişki net değildir. (5,33,35). Mortalite, İSK hacimi ile ilişkilidir. 30 mL hacim değeri kritik eşik olarak kabul edilmektedir (5). Prospektif çalışmalar; IVH volümü ile mortalite arasındaki ilişkinin doğrudan, sürekli ve doz- bağımlı olduğunu göstermiştir (35). Bu durumda IVH saptanan olgularda; mortalite tahminleri %50-75 arasındadır (1,34). Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak İSK'ya İVK'nın eşlik etmesi prognoza olumsuz olarak yansımaktadır.

Sekonder İVK tedavisinde birincil amaç; İSK'nın kitle etkisi sonucunda oluşan serebral ödem, intrakranial basınç artışı (İKB)'ı gidermek ve ventriküler sistemde kan ve kan ürünleri neticesinde hızlı gelişen obstrüktif hidrosefaliyi önlemektir. Kraniotomi ile ilk 24 saat içinde hematoma boşaltılmasının 30 günlük sonuçları dikkate alındığında, medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (38). Uygulanan konvansiyonel cerrahi tedaviler ile büyük hacimli hematomların mortalitesi azaltılmakta ancak morbidite ve kalıcı sekel oranı artmaktadır (19). Endoskopik ve stereotaktik yöntemler ise mortaliteyi düzeltmeden fonksiyonel düzelleme oranını artırmaktadırlar (4,16,20).

Sekonder İVK; morbidite üzerine üç şekilde katkıda bulunur; [1] organize hematoma ile ventriküler kan pıhtılaşması, BOS akımında blokaja yol açarak akut obstrüktif hidrosefali geliştirir. Sonuçta İKB yükselmesi ve sürekli olarak artan İKB'nin, arteriel perfüzyon basıncına yaklaşması hızlı bir şekilde ölümle sonuçlanır (1). [2] Kan yıkımı ürünleri ile araknoidin teması sonucunda; inflamatuvar cevap gelişir araknoid granülasyonunda skar gelişimi sonucu BOS emiliminde tıkanıklığa neden ve komünike hidrosefali gelişir. Bu durum morbiditeyi etkiler. Beyin içinde kalın pıhtı varlığı ise kan yıkım ürünlerinin aracılık ettiği bir dizi fonksiyon bozukluğuna neden olur (1,26,29). Obstrüktif hidrosefali tedavisinde acil EVD takılarak İKB düşürülmesi gereklidir. Ancak ventrikül

kan pıhtısı yeterince çözülüne ve BOS dolaşımı normal olana kadar EVD'ye devam edilmelidir (1). Ancak beyin içerisinde kalın pıhtı varlığında ise EVD takılmasının, mortalite ve bilinç düzeyi azalmasını direkt etilemediği gösterilmiştir (24). EVD ile intraventricüler kan pıhtısı kaldırılamaz ancak genişlemiş ventriküllerin derin beyin yapılarına yaptığı kompresyon etkileri hafifletilmektedir (25). Bizim çalışmamızda sekonder İVK gelişen 9 hastaya ve İVK olmadan hidrosefalisi gelişen 3 (toplam 12 hasta) EVD takılmış ve EVD gerekliliğinin mortalite üzerine olumsuz etki ettiği gösterilmiştir.

Son yıllarda kullanım alanına giren, EVD ile birlikte tedavide yardımcı trombolitik ajanların uygulanması; sekonder İVK tedavisinde amaca ulaşmada benzersiz bir fırsat sağlamaktadır. İntraventricüler uygulanan trombolitik ajanlar ile; kan ürünlerinin ve pıhtının yeterince tahliyesi sağlanabilmekte ve obstrüktif hidrosefali oranları azalmaktadır. Sekonder İVK tanısı olan hastalarda fibrinolitik ajanların kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalarda ürokinaz ya da rt-PA ile hızlı kan pıhtısının çözülmesi sonucu son durum mortaliteyi etkilediği gözlenmiştir (23,30,32,36). Sonuçlar adjuvan trombolizis tedavisinin yalnız başına EVD'den daha iyi olabileceğini göstermektedir (28).

Sonuçlarımız genel olarak literatür bilgilerine paralellik göstermektedir. İVK oluşumu, spontan İSK'lı olguların üçte birinde izlenmektedir ve İSK volümü ve İSK lokalizasyonu ile ilişkilidir. Kanamanın spontan ventriküle açılımı kötü prognoz bulgusudur. Sonuçlarımız İSK ve İVK ile ilgili gelecekteki çalışmalara yardımcı olmada önemli rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Adams RE, Diringer MN: Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 50: 519-523, 1998
2. Almani WS, Awid AS: Spontaneous intracranial bleeding in hemorrhagic diathesis. *Surg Neurol* 17: 137-140, 1982
3. Anderson CS, Chakera TMH, Stevart Wynne EQ, Jamrozik KD: Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth. Western Australia, 1989-90: Incidence and outcome. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 57: 936-940, 1994
4. Auer IM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Körner E: Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral haematoma: A randomised study. *J Neurosurg* 70: 530-535, 1989
5. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G: Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78:188-191, 1993
6. Caplan LR: Intracerebral hemorrhage revisited. *Neurology* 38:624-627, 1988
7. Caplan LR: Intracerebral Haemorrhage. *Lancet* 339:656-658, 1992
8. Carhuapoma JR, Barker PB, Hanley DF, Wang P, Beauchamp NJ: Human brain hemorrhage: Quantification of perihematoma edema by use of diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 1322-1326, 2002

9. DeTezanos-Pinto M, Fernandez J, Perez-Bianco PR: Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 22: 259-267, 1992
10. Furlan AJ, Whisnant JP, Eleback LR: The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage. A population study. *Ann Neurol* 5: 367-373, 1979
11. Garcia JH, Ho K, Caccamo DV: Pathology of stroke. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, (ed), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Churchill Livingstone, 1992:137, 617, 645-648
12. Gilbert J, Vinters H: Cerebral amyloid angiopathy: Incidence and complications in the aging brain I Cerebral Hemorrhage. *Stroke* 14: 915-923, 1983
13. Giroud M, Gras P, Chadah N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, Dumas R: Cerebral haemorrhage in a french prospective population study. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 54:595-598, 1991
14. Greenberg SM, Vosattel JPG, Stakes J, Gruber M, Finklestein SP: The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: Presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 43: 2073-2079, 1993
15. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J: Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 21(8): 1156-1161, 1990
16. Juvola S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, Troupp H: The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 70: 755-758, 1989
17. Kase CS, Robinson RK, Stein RW, DeWitt LD, Hier DB, Harp DL, Williams JP, Caplan LR, Mohr JP: Anti-coagulant related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 35: 943-948, 1985
18. Kase CS, Mohr JP, Caplan LR: Intracerebral hemorrhage. In: *Stroke-Pathophysiology, Diagnosis and Management* (ed) Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM-Second edition. Churchill-Livingstone Inc 1992:561-616
19. Kaufman HH: Treatment of deep spontaneous intracerebral hematomas: A review. *Stroke* 24 (Suppl-1): 101-106, 1993
20. Kopitnik TA, Kaufman HH: Prospects of innovative treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 3:703-707, 1992
21. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J: The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 27(8):1304-1305, 1996
22. Lapointe M, Haines S: Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003692, 2002
23. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler B, Keyl PM, Tuhirim S, Hanley DF: Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: Effect on 30-day survival. *Stroke* 31: 841-847, 2000
24. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhirim S, Kraut M, Bederson J, Bullock R, Mayer SA, Schmutzhard E: Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: Results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery* 54: 577-583, 2004
25. Naff NJ, Williams MA, Rigamonti D, Keyl PM, Hanley DF: Blood clot resolution in human cerebrospinal fluid: Evidence of first-order kinetics. *Neurosurgery* 49: 614-619, 2001
26. Pang D, Sclabassi RJ, Horton JA: Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 1: Canine intraventricular blood cast model. *Neurosurgery* 19: 540-546, 1986
27. Pomeranz S, Naparstek E, Ashkenazi E, Nagler A, Lossos A, Slavin S, Or R: Intracranial haematomas following bone marrow transplantation. *J Neurol* 241: 252-256, 1994
28. Rainov NG, Burkert WL: Urokinase infusion for severe intraventricular hemorrhage. *Acta Neurochir* 34: 55-59, 1995
29. Shapiro SA, Campbell RL, Scully T: Hemorrhagic dilation of the fourth ventricle: An ominous predictor. *J Neurosurg* 80: 805-809, 1994
30. Shen PH, Matsuoka Y, Kawajiri K, Kanai M, Hoda K, Yamamoto S, Nishimura S: Treatment of intraventricular hemorrhage using urokinase. *Neurol Med Chir* 30: 329-333, 1990
31. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G: Multicenter randomized controlled trial (SICHPA). Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: A multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 34: 968-974, 2003
32. Todo T, Usui M, Takakura K: Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *J Neurosurg* 74: 81-86, 1991
33. Tuhirim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS: Intracerebral hemorrhage: External validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol* 29: 658-663, 1991
34. Tuhirim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH: Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 23: 950-954, 1995
35. Tuhirim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH: Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 27: 617-621, 1999
36. Tung MY, Ong PL, Seow WT, Tan KK: A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Br J Neurosurg* 12: 234-239, 1998
37. Young WB, Lee KP, Pessin MS, Kwan ES, Rand WM, Caplan LR: Prognostic significance of ventricular blood in supratentorial haemorrhage: A volumetric study. *Neurology* 40: 616-619, 1990
38. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh HS, Tomsick T, Pancioli A, Khoury J, Broderick J: Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: A randomized feasibility study. *Stroke* 30:1833-1839, 1999