

**UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA" SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ "VICTOR PAPILIAN"**

**Opțiuni terapeutice și strategii de reinsertie socială în hemoragia intracerebrală
primară supratentorială**

(Rezumatul tezei de doctorat)

Coordonator științific:

Prof.univ.dr. MARCEL PEREANU

Doctorand:

VICENȚIU MIRCEA SĂCELEANU

2011

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. Considerații generale

În acest capitol sunt abordate date generale despre incidența, epidemiologia, etiologia, factorii de risc implicați. Astfel hemoragia intracerebrală spontană, poate fi definită ca și apariția unei colecții sanguine în parenchimul cerebral, supra sau infratentorial, în absența unei cauze chirurgicale sau traumatice [1]. Debutează prin ruptura paroxistică a pereților vasculari, alterați patologic pe fond de hipertensiune arterială (HTA) sau angiopatia amiloidă.

Clasificarea hemoragiilor spontane :

A. Hemoragia intracerebrală spontană **primară (HISP)** (70%), apare datorită rupturii spontane a vaselor mici în contextul HTA sau a angiopatiei amiloide.

B. Hemoragia intracerebrală spontană **secundară** (30%), asociată cu malformații vasculare, tumori, discrazii sanguine.

Incidența, este de aproximativ 12-15 cazuri la 100.000 de locuitori/an [3].

Conform WHO, aproximativ 15 milioane de cazuri de stroke sunt înregistrate în fiecare an.

Frecvența este mai mare la negri și la asiatici, și predomină per total la bărbați (13,9/100.000/an) decât la femei (12,3/100.000/an) [1]. Incidența crește cu vârsta, și se dublează cu fiecare decadă după 35 ani.

Împărțirea clasică a stroke, este în cel de natură ischemică și cel de natură hemoragică, din care 80-87% au ca și cauză fenomenul ischemic, infarctul hemoragic reprezentând diferența, cu o variație mică datorită cauzelor anevrismale [11].

Hemoragia intracerebrală cea mai frecventă este cea **hipertensivă** [1], mai ales la adulți [14], HTA fiind cel mai important factor modificabil. Aproximativ 75% din pacienții cu hemoragie intracerebrală, recunosc în antecedente HTA [23]. Angiopatia amiloidă este responsabilă de aproximativ 5-15% din cazuri, dar peste 50% din cazurile la pacienții peste 75 de ani, fiind prezentă în mod tipic ca forma lobară de hemoragie [24].

CAPITOLUL 2. Corelații anatomice

Prezintă aspecte anatomice, cu privire la sediul hemoragiei intracerebrale primare spontane supratentoriale în corelație cu structurile vasculare implicate. Astfel din datele analizate s-a constatat că sediul cel mai frecvent de apariție al hemoragiei intracerebrale spontane este la nivelul nucleilor bazali, urmat de talamus, substanța albă cerebrală, amintind de asemenea și celelalte posibilități de apariție care însă nu vor face obiectul studiului nostru.

Arterele implicate în vascularizația structurilor anatomice afectate în hemoragia intracerebrală spontană sunt:

1. Artera cerebrală anterioară (ACA), prin colateralele sale, ramura medială de diviziune a arterei carotide interne, ia naștere sub substanța perforată anterioară, diametrul său fiind mai mic decât cel al arterei cerebrale medii.

2. Artera cerebrală medie (ACM), prin arterele perforante, artere lenticulo-striate, care iau naștere din M1, M2, pătrunzând prin substanța perforată anterioară. Arterele lenticulo-striate se împart într-un grup lateral, unul intermediar, unul medial, fiecare având o origine, morfologie, distribuție caracteristică, unică [37]. Există aproximativ 10,4 artere lenticulo-striate [38].

3. Artera cerebrală posterioară (ACP), ramură din trunchiul bazilar, se unește cu artera comunicantă posterioară la nivelul marginii laterale a cisternei interpedunculare, ocolește trunchiul cerebral trecând prin cisternele crurală și ambientă, asigurând vascularizația porțiunii posterioare a emisferelor cerebrale. Ramurile se distribuie și talamusului, trunchiului cerebral, plexul coroid.

CAPITOLUL 3. Aspecte clinice

Prezintă manifestările clinice generale prin care se manifestă hemoragia intracerebrală spontană supratentorială, simptomatologia clinică fiind expresia teritoriului anatomic afectat. Localizarea hipertensivă, în mod tipic apare în putamen, talamus, cerebel, punte dar, un număr important, pot fi și lobare [41]. Procentul hemoragiilor lobare crește odată cu înaintarea în vârstă, datorită creșterii prevalenței CAA la vârstnici. Apariția la un pacient tânăr, sau în locații atipice ridică suspiciunea unei cauze secundare, în prezența sau absența HTA [35].

Debutul paroxistic, apariția unui deficit focal, asociat cu creșterea presiunii intracraniene, ridică suspiciunea unei hemoragii cerebrale [42]. Semnele asociate cuprind cefaleea, vărsăturile, alterarea stării de conștiență, comițialitatea, creșterea TA, specifică debutului, redoarea cefei, tulburări ale ritmului cardiac, subfebrilități, modificările vegetative de tip febră de tip central, hiperventilație, tahicardia, bradicardia, pot apărea în hemoragiile talamice sau de trunchi cerebral [45], apariția stării de comă, sugerează un hematoma masiv supratentorial, sângerarea în trunchiul cerebral, sau diencefal, cerebeloasă, sau compresiunea acută a trunchiului cerebral dată de hidrocefalia acută, secundară hemoragiei intraventriculare. Progresia spre agravare a simptomelor apare în 63% din cazuri, comparativ cu 14% din cazurile cu hemoragie subarahnoidiană, 5-20% la cele cu ischemia cerebrală [43].

Hemoragia intracerebrală apare în substanța albă a emisferelor cerebrale, în lobii frontal, temporal, parietal, occipital, putând ajunge până la cortex. De multe ori datorită volumului mare, înglobează atât structurile profunde cât și cele superficiale astfel încât nu se mai face o distincție clară între teritoriul profund și cel lobar. Această hemoragie apare în proporție de 10-32% din totalul cazurilor netraumatice [3] iar localizarea este la nivelul substanței albe subcorticale sau la joncțiunea dintre substanța albă și substanța cenușie emisferică [46].

Cel mai frecvent se asociază cu consumul de alcool, iar din punct de vedere evolutiv au prognostic bun. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul regiunii temporo-parieto-occipitale, urmată de: temporal, frontal, parietal, occipital, expresia clinică fiind urmarea afectării structurilor anatomice corespunzătoare.

La nivelul nucleilor bazali manifestarea clinică cuprinde o varietate de semne corespunzătoare afectării putamenului, nucleului caudat, talamusului sau a implicării simultane a acestor structuri.

CAPITOLUL 4. Aspecte imagistice

Debutul acut al simptomatologiei focale neurologice, sugerează natura vasculară dar originea ischemică sau hemoragică nu se poate diagnostica decât pe baza examinărilor paraclinice, semnele neurologice (vărsăturile, cefalea puternică, scăderea nivelului conștienței, creșterea valorilor TA, cu evoluție ascendentă în câteva minute), putând doar sugera natura hemoragică [49]. Examinările utilizate în practica curentă sunt examenul CT, RMN, Angio-CT.

Examenul CT cranian este o metodă de examinare cu sensibilitate și specificitate foarte mare în depistarea hemoragiei intracerebrale, care apare ca o zonă spontan hiperdensă, cu variația unităților Hounsfield (HU), între 40-60, cu excepția zonelor cu concentrație scăzută de hematocrit unde hemoragia intracerebrală apare izodensă, aspectul depinzând de timpul de la debut.

Examinarea prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), mai ales gradient echo, secvențele T2, sunt la fel de sensibile în diagnosticul hemoragiei dar foarte utile în depistarea hemoragiilor anterioare [54, 55]. Timpul lung de examinare, costurile mari, toleranța pacientului, statusul clinic, accesibilitatea, sunt factori care exclud examinarea la o mare parte din cazuri [56].

Aspectul hemoragiei este variabil, în funcție de vechimea sângerării, datorită modificării tipului și distribuției substanțelor paramagnetice în parenchimul cerebral afectat, folosindu-se secvențele T1 și T2 pentru examinare [57, 58, 59, 60]. De asemenea examinarea este superioară computer tomografiei, în evidențierea edemului perihemoragic, efectului de masă, hernierii cerebrale și a compresiunii parenchimotoase.

Odată identificați, pacienții cu risc de resângerare, CT angiografia sau examenul CT cu contrast arată extravazarea substanței de contrast în patul hemoragiei [67, 68, 69, 70].

Examinarea este astăzi utilizată doar la cazurile la care pe examenul CT se ridică suspiciunea unui anevrism rupt, o malformație vasculară, hemoragie subarahnoidiană, calcificări anormale, sânge localizat în fisura interemisferică, valea sylviană, sau sângerare izolată în ventricolii cerebrali [71]. Valoarea angiografiei cerebrale scade odată cu vârsta: pacienți peste 45 ani, care au istoric de HTA, sau cu sângerări putaminale, talamice sau de fosă posterioară [72]. Angio CT, este sensibilă în diagnosticul cauzelor secundare care pot provoca hemoragie intracerebrală ca și malformații arterio-venoase, tumori cerebrale, moyamoya, tromboza venoasă cerebrală [73, 74].

CAPITOLUL 5. Opțiuni terapeutice

Cuprinde tendințele actuale în *tratamentul* hemoragiei intracerebrale spontane supratentoriale astfel încât pentru tratamentul rapid și corect al hemoragiei intracerebrale trebuie respectate anumite

etape, de la educarea populației cu risc, a familiilor acestora precum și a personalului medical care acordă primele măsuri, până la personalul medical din urgență și terminând cu echipa de psihoterapeuți care va asigura integrarea totală a pacientului în societate.

Cei mai importanți factori implicați în prognosticul pacienților sunt CGS la internare, vârsta, volumul hematomului, localizarea, asocierea hemoragiei intraventriculare [79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87].

Factorul cel mai important și cu posibilitatea intervenției directe și imediate asupra sa este volumul hematomului, reducerea dimensiunilor sale, sau evacuarea completă are ca și consecință scăderea efectului de masă și a presiunii intracraniene, teoretic influențând favorabil evoluția neurologică.

Scara de prognostic, scorul Hemphill, este bazată pe criterii clinice, scorul CGS la internare, vârsta, volumul hematomului, hemoragia intraventriculară, nivelul supra sau infratentorial. Astfel se poate obține un punctaj între 0-6, putând aprecia gradul de mortalitate. Scorul CGS este cel mai important factor de prognostic, fiind împărțit în trei subgrupe [89].

Tratamentul este mixt, atât medicamentos cât și chirurgical [77]. Tratamentul medicamentos este complex cuprinzând: tratamentul presiunii intracraniene, crizelor comițiale, hipertensiunii arteriale (HTA), hiperglicemiei, hemostatic, anticoagulant, profilaxia trombozei venoase profunde, controlul temperaturii, administrarea de fluide și nutriția, tratamentul hemoragiei intraventriculare și hidrocefaliei, tratamentul cu celule stem, administrarea de fier, nursingul,

În practica neurochirurgicală se cunosc 4 proceduri prin care se poate evacua un hematom intraparenchimat:

- ✚ aspirația simplă;
- ✚ craniotomia, craniectomia (chirurgia deschisă);
- ✚ abordul endoscopic;
- ✚ abordul stereotactic.

Intervenția chirurgicală are ca și *obiective principale*:

- reducerea volumului hematomului [158, 159, 160];
- reducerea efectului de masă al colecției hemoragice, implicit a presiunii intracraniene [161];
- creșterea perfuziei sanguine a emisferului afectat [162, 163];
- oprirea sângerării [164, 165];
- eliminarea trombinei și a produșilor de degradare sanguini, cu reducerea șansei de formare a edemului neurotoxic [166, 167, 168].

În luarea deciziei operatorii trebuie ținut cont de mai mulți factori: starea neurologică; volumul hematomului; localizarea hematomului; starea biologică; vârsta; acceptul familiei; posibilitățile de investigație și dotare a secției.

Calculul volumului hematomului se face cu ajutorul formulei $V = \frac{ABC}{2}$, unde A=diametrul

cel mai mare al hematomului, măsurat pe imaginea computerizată, B=diametrul antero-posterior maxim, pe aceeași imagine, C=numărul de imagini pe care apare hematomul, metoda Broderick [88, 177, 178].

CAPITOLUL 6. Strategii de reinsertie socială în hemoragia intracerebrală spontană

În general recuperarea este mai rapidă în primele săptămâni de la debut dar poate continua până la câteva luni după externarea pacientului [211, 212], peste jumătate din cei care supraviețuiesc rămânând dependenți de familie. S-a încercat un scor de predicție care să arate gradul de independență la 90 de zile, cuprinzând vârsta, volumul hematomului, localizarea, nivel conștienței în momentul internării, tulburările cognitive preexistente [83]. Având în vedere că unele hemoragii lobare se pot complica cu hemoragia intraventriculară, unii pacienți necesită măsuri specifice de reabilitare. În ultimii ani se pune accent tot mai mare pe recuperarea fizică cât mai completă, fără a neglija recuperarea funcțiilor cognitive rezultatul final fiind integrarea completă a pacientului în societate dar cu costuri cât mai mici. S-au încercat programe de reabilitare, la pacienții stabili, cu derulare la domiciliul pacientului [213], aceasta având același rezultat ca și terapia ocupațională derulată în centre specializate [214, 215]. Acestea includ modificări ale stilului de viață, combaterea tulburărilor cognitive și psihice, implicarea pacienților în activități alături de persoane specializate în îngrijire și recuperare. În general, practica actuală în tratamentul pacienților cu hemoragie intracerebrală primară

constă în recuperarea neuromotorie minimalizându-se partea psihologică a pacientului, considerându-se încheiată recuperarea, de cele mai multe ori acesta fiind transferat dintr-o secție în alta. Un succes deosebit a fost obținut prin utilizarea *metodei Feuerstein*, bazată pe conceptele de *potențial de învățare* și de *modificabilitate cognitivă structurală*, urmată de o intervenție practică dinamică.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 7. Investigații experimentale și strategii privind reinsertia socială a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială

Investigația experimentală a urmărit ca prin validarea ipotezei, să contribuie la îmbunătățirea modalităților concrete de reinsertie socio-profesională a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială, în vederea integrării în viața de familie, profesională și socială.

Scopul investigației:

1. Elaborarea unui algoritm de tratament în funcție de factorii de risc, aspect paraclinic (calculul volumului hematomului preoperator - Metoda proprie de Calcul a Volumului Hematomului preoperator - MCVH), medicamentos sau chirurgical;
2. Reinsertia socio-profesională a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială, în vederea integrării în viața de familie, profesională și socială prin aplicarea instrumentelor din Programul de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein.

Ipotezele cercetării:

I1: Presupunem că diagnosticul corect al pacientului cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială prin examen clinic și paraclinic (volumul hematomului calculat prin metoda proprie de calcul - MCVH, CT scan) permite aplicarea tratamentului medicamentos sau chirurgical adecvat;

I2: Presupunem că aplicarea instrumentelor corespunzătoare din Programul de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein favorizează reintegrarea socio-profesională rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială.

Obiective:

O1: Stabilirea unui algoritm de diagnostic clinic și paraclinic corect prin aplicarea unei metode proprii de calcul al volumului hematomului - MCVH;

O2: Implementarea Programului de Îmbogățire Instrumentală Reuven Feuerstein;

O3: Crearea unui algoritm de tratament în HISP.

Design-ul cercetării

În ceea ce privește tipologia cercetării, în funcție de metodologia adoptată, investigația desfășurată prezintă caracteristicile unei *cercetări experimentale*, deoarece își propune implementarea unor programe de intervenție psiho-socio-relațională și acțiuni de recuperare și reabilitare, ale căror rezultate vor fi înregistrate și evaluate pentru a demonstra eficiența lor în reintegrarea socio-profesională rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială.

În funcție de scopul și problematica abordată, *demersul investigativ este de tip cercetare-acțiune*, vizând o problematică actuală, complexă și deosebit de necesară, aceea a dificultăților de reinsertie socio-profesională rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială.

Cercetarea s-a desfășurat în Spitalul Clinic de Urgență din Sibiu, în perioada 2008-2011, în cadrul secției de neurochirurgie. Conform schemei clasice a experimentului, s-au constituit cele două eșantioane necesare desfășurării cercetării, astfel:

✚ *eșantionul experimental* - din care fac parte pacienții cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială, cărora li s-a stabilit diagnosticul clinic și paraclinic și cărora li s-a aplicat un set de instrumente corespunzătoare din Programul de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein menite să favorizeze reintegrarea socio-profesională rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială;

✚ *eșantionul de control sau martor* - din care fac parte pacienții cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială, cărora li s-a stabilit diagnosticul clinic și paraclinic, dar care nu au beneficiat de aplicarea instrumentelor din cadrul Programului de Îmbogățire Instrumentală (Reuven Feuerstein).

În experimentul desfășurat, *variabilele independente*, ca modificări ale situației recuperativ-reabilitative, introduse în mod intenționat, planificat și sistematic de către cercetători, pentru a sesiza

dacă efectele pe care le produc coincid cu rezultatele prognozate și formulate în cadrul ipotezei, se concretizează în următoarele intervenții:

- elaborarea unei metode proprii de calcul al volumului hematomului (MCVH), care să contribuie la evaluarea rapidă și completă a pacienților cu HISP, permițând adaptarea strategiei terapeutice;
- derularea programului de intervenție recuperativ-reabilitativă, asupra pacienților;
- proiectarea și implementarea unor activități specifice de dezvoltare și îmbunătățire a funcțiilor cognitive și metacognitive, care să vină în întâmpinarea nevoilor reale ale pacienților în demersul de reinsertie socio-profesională.

Variabilele dependente reprezintă ansamblul modificărilor ce s-au produs ca urmare a intervențiilor realizate (variabilele independente) și care urmează să fie măsurate și explicate. În experimentul realizat, variabilele dependente se exprimă în capacitatea pacienților de a se adapta din punct de vedere cognitiv, relațional, afectiv la solicitările specifice mediului de intervenție. Variabilele dependente au fost studiate pe ambele eșantioane, constatându-se “starea” lor înainte și după introducerea factorului experimental (variabilelor independente).

Interpretarea rezultatelor se va face prin:

- comparația dintre variabilele dependente din etapa constatativă și etapa de control, la eșantionul experimental;
- comparația dintre variabilele dependente din etapa constatativă și etapa de control, la eșantionul de control;
- comparația între starea finală a variabilelor dependente la eșantionul experimental cu starea finală a acestor variabile la eșantionul de control.

Metodele de cercetare utilizate

În vederea testării ipotezei și a realizării obiectivelor propuse, au fost utilizate următoarele metode:

- ✚ observația sistematică;
- ✚ metoda de calcul volumetric al hematomului – MCVH;
- ✚ analiza statistică a datelor;
- ✚ studiul de caz;
- ✚ metoda cercetării documentelor medicale.

Desfășurarea experimentului

Experimentul s-a desfășurat conform procedurii clasice în trei etape: etapa constatativă (pre-experimentală), etapa experimentală și etapa de control (post-experimentală).

A. Etapa constatativă (pre-experimentală): în care se selectează cele două eșantioane și se studiază variabilele dependente, în starea lor inițială, pentru ambele eșantioane, aplicând instrumentele elaborate în conformitate cu tema, obiectivele și indicatorii operaționali ai cercetării. Perioada de desfășurare a experimentului este 10 ianuarie 2008 - 30 august 2011. Înainte de aplicarea instrumentelor adaptate indicatorilor operaționali pentru cuantificarea acestora, au fost utilizate cinci instrumente pentru obținerea unor date preliminare referitoare la dificultățile de reinsertie socio-profesională pe care le întâmpină pacienții cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială. În vederea asigurării unei baze pentru reintegrarea socio-profesională rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială, este necesară implicarea pacienților într-un program de intervenție, prin utilizarea instrumentelor din cadrul Programului de Îmbogățire Instrumentală elaborat de profesorul Reuven Feuerstein.

Criteriile de selecție a subiecților din cele două eșantioane implicate în cercetare sunt relevante în urmărirea etapelor demersului investigativ realizat.

Au fost incluși în studiul realizat 160 de pacienți cu hemoragie intracerebrală supratentorială, din care la 125 de pacienți s-au aplicat comparativ metoda de calcul al volumului Broderick cu MCVH. La un număr de 11 pacienți s-au aplicat instrumentele de intervenție din cadrul Programului de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein. Criteriile de selecție care susțin aplicarea acestui tip de intervenție la acest eșantion de subiecți sunt:

- abilitarea aplicării tuturor instrumentelor în România începând din anul 2009;
- perioada de timp extinsă pe care o presupune aplicarea acestui set de instrumente;
- volumul maxim al hematomului 35 cm^3 ;
- scorul CGS > 5 ;
- costurile financiare substanțiale ale aplicării instrumentelor din cadrul Programului de Îmbogățire Instrumentală;

- starea de conștiență și coerență psihică a subiecților implicați în cercetare
- consimțământul informat și acceptat al familiei.

Tabel cu datele lotului studiat

An studiat	Masculin			Feminin			Total		
	Rural	Urban	Total	Rural	Urban	Total	Rural	Urban	Total
2007	2	1	3		3	3	2	4	6
	2,1%	1,0%	3,1%		4,7%	4,7%	1,3%	2,5%	3,8%
2008	7	8	15	6	2	8	13	10	23
	7,3%	8,3%	15,6%	9,4%	3,1%	12,5%	8,1%	6,3%	14,4%
2009	20	21	41	13	9	22	33	30	63
	20,8%	21,9%	42,7%	20,3%	14,1%	34,4%	20,6%	18,8%	39,4%
2010	14	7	21	8	6	14	22	13	35
	14,6%	7,3%	21,9%	12,5%	9,4%	21,9%	13,8%	8,1%	21,9%
2011	8	8	16	8	9	17	16	17	33
	8,3%	8,3%	16,7%	12,5%	14,1%	26,6%	10,0%	10,6%	20,6%
Total	51	45	96	35	29	64	86	74	160
	53,1%	46,9%	100,0%	54,7%	45,3%	100,0%	53,8%	46,3%	100,0%

B. Etapa experimentală: Investigațiile și demersurile realizate în etapa constatativă, ne-au determinat să propunem implementarea unor strategii investigative care a vizat:

- a. Metoda proprie de calcul al volumului hematomului - MCVH;
- b. Programul de intervenție a instrumentelor metodei Feuerstein, care să contribuie la reinserția socio-profesională rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă supratentorială.

C. Etapa de control (post-experimentală): constă în re-evaluarea stării variabilelor dependente atât pe grupul experimental, cât și pe grupul de control, prin analiza caracteristicilor prezentate și în etapa constatativă. Se va realiza o comparație între variabilele dependente din etapa constatativă și cele din etapa de control pentru ambele eșantioane și se va determina diferența dintre cele două eșantioane în etapa de control. Dacă aceasta este semnificativă, se confirmă ipoteza cercetării.

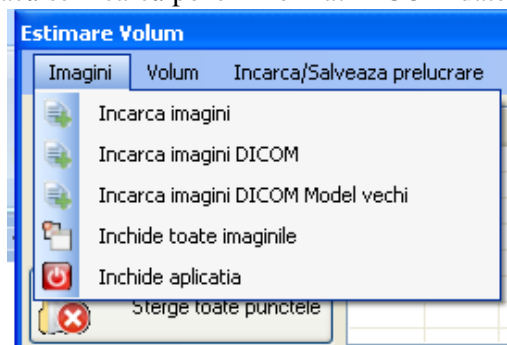
Metoda proprie de calcul al volumului hematomului – MCVH

Comparând trei metode cu segmentarea manuală observăm faptul ca GVF detectează cel mai bine zonele de interes, pe locul doi situându-se Watershed, iar Region Growing este pe ultimul loc. Totuși, datorită timpului de execuție necesar, precum și a inițializării mai greoaie algoritmul GVF nu poate fi implementat într-o aplicație cu caracter comercial. Segmentarea Watershed în schimb are un timp de execuție destul de apropiat de cel al Region Growing dar suferă de faptul că în unele cazuri datorită zgomotelor din imagine și a imperfecțiunilor creează o supra-segmentare. Algoritmul Region Growing are cele mai slabe rezultate, dar pe de altă parte excelează printr-o inițializare și execuție rapidă. Pentru dezvoltări ulterioare ar fi de menționat combinarea Region Growing cu algoritmul GVF astfel: se va executa Region Growing pentru detecția aproximativă a zonei cu hematom, se setează o zonă ROI (pentru a nu se calcula GVF pentru toată imaginea) și apoi se aplică segmentarea GVF. Teoretic acest lucru ar trebui să îmbunătățească viteza de execuție a segmentării. Ne propunem să studiem și rezultatele obținute cu alte metode, cum ar fi metoda lui Otsu sau Mean Shift. De asemenea pentru partea de vizualizare a hematomului în mod 3D ne propunem o integrare a algoritmului Ray Casting.

Etapale prelucrării unui set de imagini:

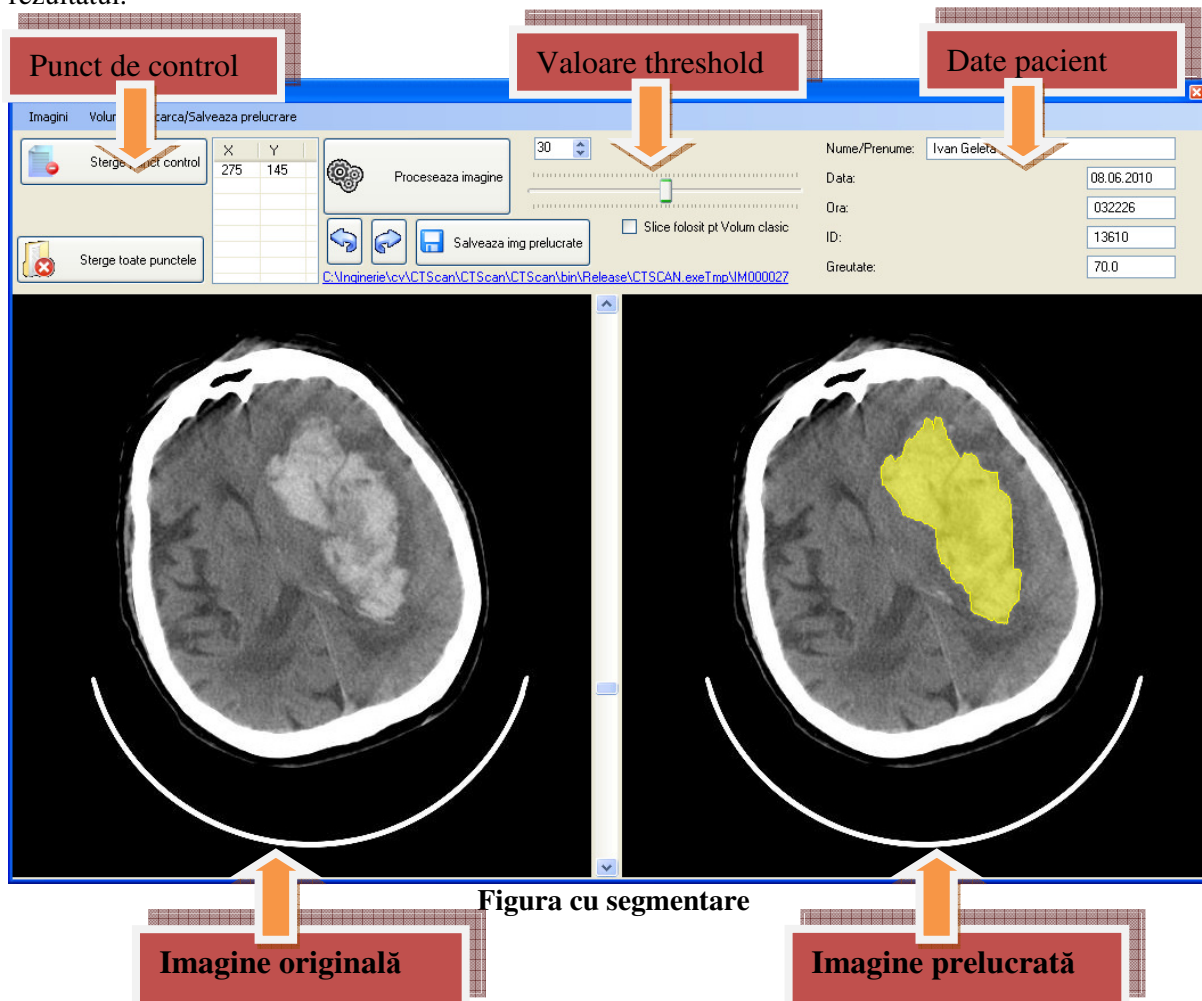
1. Încărcarea poze

Încărcarea pozelor în format Jpeg sau DICOM. Dacă se încarcă poze în format DICOM datele legate de pacient se vor completa automat.



2. Segmentare

Pentru o imagine selectată se dă click pe zonele cu hematon neconexe. Se setează valoarea de threshold. După care se apasă pe butonul de “Procesează imagine”. În partea dreaptă se va vizualiza rezultatul.



3. Calcul volum

Pentru calcul volum se va selecta din meniul *Volum -> Calcul volum*.

Se va completa distanța din slice-uri, precum și aria unui pixel. Aceste date de obicei sunt standard pentru fiecare CT în parte.

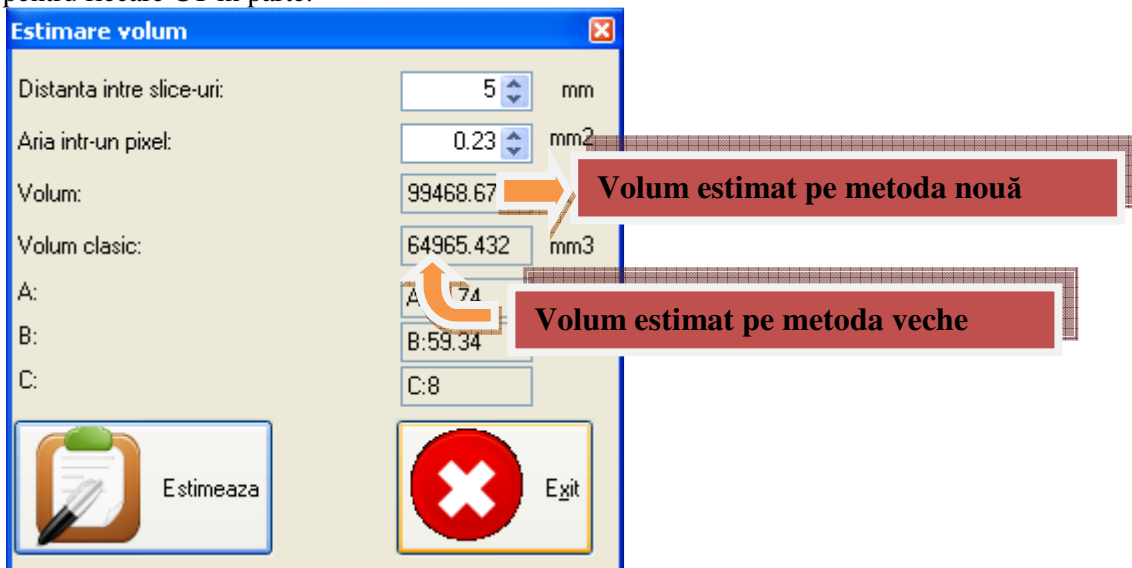


Figura cu calcul volum

4. Vizualizare volum

Pentru calcul volum se va selecta din meniul *Volum -> Vizualizare volum 3d*

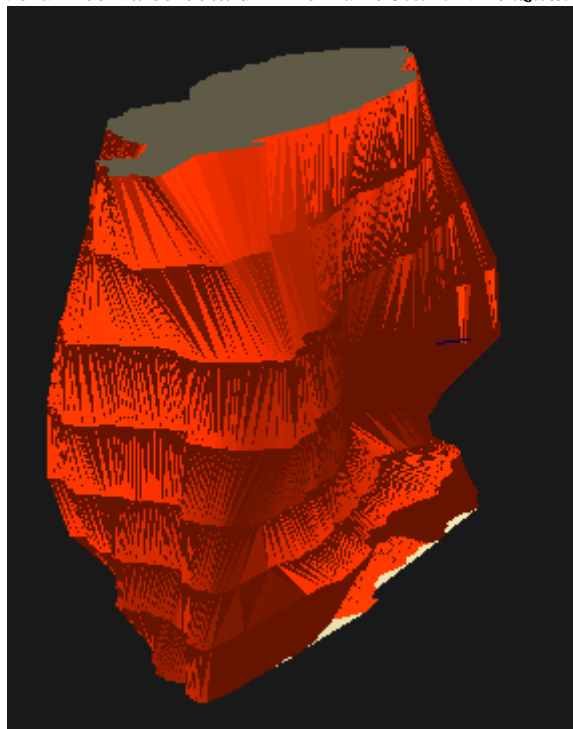


Figura cu vizualizare 3D volum

Programul de Intervenție a Instrumentelor Metodei Feuerstein

Organizarea Punctelor

Rezolvarea exercițiilor instrumentului Organizarea Punctelor presupune proiectarea relațiilor virtuale pentru identificarea și reproducerea unor figuri date ca model, în interiorul unui nor de puncte. Prin intermediul copertii se transmite pacienților ideea că omul face ordine în univers, care altfel poate apărea ca dezordonat. Pacientul face conexiuni, legături între obiecte, evenimente care au o semnificație datorită organizării realizate de el. Proiectarea relațiilor virtuale presupune existența unor capacități de găsire a legăturilor semnificative dintre fenomene, aparent fără legătură între ele. Rezolvarea exercițiilor din acest instrument favorizează utilizarea funcțiilor cognitive și în viața de zi cu zi. Fără capacitatea de proiectare a relațiilor virtuale omul ar avea o înțelegere episodică a realității; obiectele și evenimentele ar fi percepute întâmplător, ar fi lipsite de legături și semnificații. Activitățile propuse prin intermediul acestui instrument constă în îmbunătățirea prin intermediul strategiilor cognitive a unor funcții curențiale de tip perceptiv. Pentru a realiza acest lucru este necesară punerea în practică a strategiilor planificate, care să permită stabilirea conexiunilor existente între punctele care sunt căutate.

Orientare Spațială I

Utilizarea dimensiunilor și a relațiilor spațiale este fundamentală în organizarea și descrierea realității înconjurătoare. Reprezentarea dimensiunilor și a relațiilor spațiale este foarte utilă atunci când acestea nu sunt prezente. Utilizarea spațiilor reprezentative devine evidentă mai ales atunci când capacitatea de orientare spațială este separată de acțiunile imediate și trebuie să se utilizeze un punct de referință extern.

Prin intermediul acestui instrument este furnizat un sistem relativ de referință bazat pe termenii: „în față”, „în spate”, „stânga” și „dreapta”.

Capacitatea de a localiza obiecte în spațiu și de a găsi relații între ele este determinată nu numai de activitățile perceptiv dar și de aspectele conceptuale care implică o mare varietate de funcții cognitive. Prin intermediul simțurilor noastre primim informații fie din mediul imediat apropiat nouă, fie dintr-un mediu mai îndepărtat. Stimulii, odată receptați prin intermediul simțurilor, sunt supuși unui proces de elaborare.

Cele mai multe exerciții din acest instrument presupun identificarea sau construirea unei relații între două sau mai multe obiecte. Una dintre dificultăți în proiectarea spațiului se referă la schimbările în percepția unui obiect care acompaniază schimbările punctelor de vedere, și constanța proprietăților certe ale obiectelor care rămân invariabile în ciuda schimbărilor de perspectivă.

Comparații

Capacitatea de a compara stă la baza fiecărui proces cognitiv. Comparația este necesară nu numai pentru recunoașterea și identificarea lucrurilor care sunt percepute, ci este o prechiziție esențială pentru construirea de relații, conexiuni care să conducă la gândirea abstractă. Prin intermediul comparației sunt organizate și integrate informații separate și distincte într-un sistem de gândire coordonat.

În situația expunerii la mai multe surse de stimuli, prin intermediul comportamentului comparativ spontan se pot obține rezultate, în sensul că informațiile noi sunt organizate, comparate, relaționate între ele și integrate în sistemele ce există deja în gândirea subiectului. Dacă o persoană nu organizează și nu elaborează fenomenele separate, încercând să le relaționeze între ele prin intermediul comparației, experiențele sale vor fi limitate la o simplă secvență de evenimente.

Pentru a favoriza comportamentul comparativ spontan, vor fi mediate: sensul de competență prin intermediul dezvoltării limbajului și a funcțiilor cognitive specifice; regulile de comportament pentru a frâna impulsivitatea.

Absența sau inadecvarea comportamentului comparativ spontan se evidențiază într-o percepție episodică a realității astfel încât obiectele și evenimentele sunt percepute în mod izolat, separat ca experiențe singulare.

Aceasta nu înseamnă că o persoană care nu realizează comparații spontane nu este în măsură să le facă. Se întâmplă foarte rar ca un pacient să fie incapabil să compare. Comportamentul comparativ este o prescurtare mentală a unui proces motoriu cu care două elemente sunt suprapuse pentru a se găsi punctele comune și cele diferite. Asemănările și deosebirile sunt utilizate pentru a descrie relațiile dintre obiecte. Dimensiunile utilizate sunt determinante în producerea actului confruntării. Actul comparației pentru individ determină natura percepției, configurarea elementelor care sunt percepute și precizia cu care sunt înregistrate.

Un număr considerabil de funcții cognitive sunt în mod automat utilizate în momentul în care are loc actul comparației. Cele mai importante sunt:

- Percepție clară și stabilă care trebuie să se mențină așa pe tot timpul comparației;
- Menținerea constantelor, pentru a înțelege că un obiect rămâne același chiar dacă suferă anumite modificări;
- Explorarea sistematică și completă care permite strângerea cât mai multor date necesare comparației;
- Precizie atât în faza de intrări cât și în faza de ieșiri care permite diferențierea (observațiile neclare devin simple și produc puncte de vedere globale și nediscriminatorii);
- Achiziția de definiții, concepte și operații, deoarece comportamentul comparativ va depinde de aceasta. Cultura specifică a unui individ, sistemul lui de nevoi și familiaritatea sa cu obiectele supuse comparației influențează numărul de asemănări și deosebiri pe care le percepe.

Imagini

Instrumentul Imagini este format dintr-un ansamblu de situații care presupun recunoașterea existenței unei probleme care creează un echilibru. Trebuie depus un efort pentru a reda echilibrul, găsiind soluții corespunzătoare. Atât perceperea problemei cât și găsirea soluției presupune utilizarea unei strategii de gândire. Conștientizarea faptului că problema există este posibilă numai prin intermediul percepției schimbării produsă între o figură a unei secvențe și cea următoare. Dat fiind faptul că termenul de schimbare implică menținerea unor aspecte constante, în timp ce altele se modifică, trebuie percepută legătura existentă între evenimentele reprezentate în diferite imagini ale aceleiași pagini. Această legătură poate fi de tipul cauză - efect.

Pentru a înțelege relația între figuri și pagină trebuie să se realizeze și o percepere clară a detaliilor, capacitatea de a utiliza mai multe surse de informare și de comportament comparativ spontan. Informațiile care sunt furnizate trebuie să fie decodificate și evaluate pentru a individualiza importanța și semnificația lor. Cauza care determină transformările produse între prima și ultima figură trebuie să fie reconstruită pentru a permite extragerea concluziilor fie din informațiile disponibile în imagini, fie din propriul bagaj cultural. Atât gândirea inferentă cât și raționamentul analogic sunt necesare pentru a determina cauzele schimbărilor.

Percepția Analitică

Obiectivele instrumentului sunt: învățarea strategiilor pentru explorarea câmpului și diferențierea lui, împărțirea întregului în părțile sale; învățarea strategiei pentru integrare, sinteza

părților întregului după necesități; exerciții pentru restructurarea câmpului; încurajarea utilizării proceselor perceptiv, personale pentru dezvoltarea strategiilor cognitive.

Adaptarea la lume depinde de echilibrul dintre procesele de diferențiere și integrare. Funcțiile cognitive adecvate presupun, fie abilitatea de a divide întregul în mai multe părți (diferențiere), fie aceea de a conjuga părțile unui întreg (integrarea). În timpul preșcolarității percepția este de tip global, în timp ce în perioada adolescenței predomină percepția de tip analitic. Se poate însă întâmpla să rămână o percepție globală și după vârsta copilăriei. Aceasta nu indică obligatoriu o carență în posesia abilităților necesare.

Percepția Analitică utilizează procesul perceptiv pentru dezvoltarea unor strategii cognitive variate ce conduc la schimbări atitudinale și motivaționale în apropierea cu realitatea. Prin intermediul exercițiilor instrumentului se achiziționează o capacitate analitică care permite punerea limitelor între sine și lume. O dată ce eul este separat de non eu și diferența între izvoarele de referință interne și externe este recunoscută, ne aflăm în situația de a forma și utiliza referințe interne pentru procesul informativ.

Restructurarea implică efectuarea de schimbări în câmpul perceptiv precum și a informațiilor date. Poate implica unul sau mai multe din următoarele aspecte: organizarea câmpului în mod diferit de cel uzual; divizarea și organizarea câmpului așa încât părțile sale sunt separate; organizarea unui câmp care nu e structurat. Persoana capabilă de a structura câmpul este mai atentă la elementele ascendente dintr-o situație. În restructurarea cognitivă sunt prezenți mai mulți factori perceptivi decât de rezolvare a problemelor, printre care: noninserarea: constă în localizarea și identificarea formelor simple în interiorul unui câmp organizat; finalizarea: constă în completarea unei figuri bazată pe imaginea mentală a unui obiect care trebuie să fie identificat; decentrarea: constă în abilitatea de a recunoaște că perspectiva se schimbă după punctul de vedere; verificarea ipotezelor: constă în capacitatea de a supune la probe ipoteze formulate: «dacă atunci», «atunci», sunt elemente importante atât în analiza structurală cât și în cea operațională.

CAPITOLUL 8. Interpretarea rezultatelor

Pentru prelucrare statistică s-a utilizat programul SPSS v. 10 [293].

Pentru compararea a două variabile calitative s-a folosit tabelul de asociere (Crosstabs). S-a considerat nivelul de semnificație (p) a testului Likelihood ratio.

Sexul și mediul de proveniență al pacienților

În urma analizei, lotul de 160 de pacienți, cu hemoragie intracerebrală spontană, cuprinși în studiul derulat, s-a observat o predominanță a apariției acestei boli la sexul masculin (60%), față de cel feminin (40%). Proporția s-a menținut pe întreaga perioadă a studiului și anume 96 pacienți de sex masculin, față de doar 64 pacienți de sex feminin. Procentul este comparat cu datele internaționale [1]. Punctul de incidență maxim este în anul 2009, cu un număr total de 41 pacienți de sex masculin în raport cu 22 pacienți de sex feminin. Datele sunt însă raportate la un număr mai mare de pacienți internați și investigați cu hemoragia intracerebrală spontană, în anul 2009, și anume 63 de pacienți, comparativ cu 6 pacienți în 2007 (perioada cuprinsă fiind între octombrie-decembrie), 23 pacienți în anul 2008, 35 în anul 2010 și 33 pacienți în anul 2011(perioada ianuarie-octombrie).

Mediul de proveniență

Majoritatea pacienților din lotul de 160 studiat, provin din mediul rural, în proporție de 53,75%, față de cei proveniți din mediul urban, 46,25%. Astfel un număr de 86 de pacienți provin din mediul rural, față de 74 din mediul urban. Numărul mare de hemoragii intracerebrale spontane apărute la pacienții din mediul rural se poate explica printr-o adresabilitate mai scăzută a acestora la serviciile medicale, pentru diagnosticarea și tratamentul factorilor de risc medical cu impact direct și imediat în declanșarea HISP.

Vârsta

Incidența hemoragiei intracerebrale spontane crește cu vârsta și se dublează cu fiecare decadă după 35 de ani, fiind mai frecventă la adulți [14]. Valorile obținute în urma studiului pacienților sunt apropiate de valorile internaționale [6, 7], și anume se observă o creștere a numărului în raport cu vârsta astfel că la grupa de vârstă sub 50 de ani au fost identificați 21 de pacienți (13,1%), între 51-60 de ani, 36 de pacienți (22,5%), între 61-70 de ani se observă aproape o dublare a numărului și anume 53 de pacienți, iar peste 70 de ani se menține același număr crescut de pacienți, 50 (31,3%).

Ocupația

În lotul studiat, s-a constatat o predominanță netă a pacienților pensionari, 99 (61,9%), urmând apoi cei încadrați în grupa celor ce prestează muncă fizică, 52 (32,5%). Din categoria pacienților ce

desfășoară muncă intelectuală fac parte 3 pacienți (1,9%), în rest 6 (3,8%) pacienți neavând o ocupație permanentă. Numărul mare de pensionari se corelează în mod direct cu vârsta înaintată a pacienților cu HISP. Numărul maxim de pacienți pensionari și muncitori, 58, a fost înregistrat în anul 2009, în concordanță cu numărul mai mare de pacienți internați și investigați.

Asocierea cu HTA

Conform *ASA/AHA ghidului de prevenție 2011*, la toți pacienții cu risc de apariție a stroke hemoragic, pe fond de tensiune arterială mărită, se recomandă scăderea și menținerea acesteia la 140/90 mmHg, dar la pacienții la care se asociază și diabet zaharat sau patologia renală până la 130/80 mmHg [93]. Hipertensiunea arterială este cel mai important factor modificabil implicat în recidive [291, 2962].

În urma analizei lotului de 160 de pacienți s-a constatat asocierea HTA cu hemoragia intracerebrală spontană la 157 de pacienți (98,1%), fiind un factor etiologic important. Studiile internaționale au demonstrat importanța HTA cronice în declanșarea HISP [15, 16]. Studiul efectuat cu Perindopril, a arătat scăderea riscului de stroke hemoragic cu 76% [17]. De asemenea studiul „Systolic Hypertension in the Elderly Program”, a demonstrat efectul benefic al scăderii tensiunii arteriale în prevenția AVC hemoragic [18], demonstrând importanța prevenirii apariției HISP prin tratamentul corect și precoce al HTA. AHA/ASA 2010, recomandă ca toți pacienții cu hemoragie intracerebrală, după debutul acut să fie sub control strict al tensiunii arteriale [77].

Un număr impresionant de studii, **PROGRESS** (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [293], **ALLHAT** (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [294], **LIFE** (The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study) [295], **MOSES** (The Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention) [296], cel mai recent **SPARCL** (Stroke Prevention with Aggressive Reductions in Cholesterol Levels) [79], au demonstrat necesitatea și eficacitatea reducerii HTA în prevenția HISP.

Fumatul

Rezultatul obținut în urma analizei statistice demonstrează că nu există o asociere între fumat și starea la externare ($p = 0,238$). Astfel, conform datelor analizate, dintre cei care au decedat, 60,6% au fumat, dar în același timp și 61,6% din cei la care starea la externare a fost ameliorată, au fumat. Datele obținute sunt în concordanță cu datele din publicațiile internaționale care introduc alcoolul ca și factor de risc în apariția HISP [26].

Alcoolul

Din totalul pacienților, 86 au consumat alcool anterior internării, 53,8%, din aceștia, 40 pacienți decedând, 56,3%, iar 74 pacienți nu consumă alcool, 46,3%, dintre aceștia decedând 31, aproximativ 43,7%. Nu există o diferență semnificativă reținând însă alcoolul ca un factor de risc major prezent la pacienții cu hemoragie intracerebrală. Conform datelor recente, alcoolul este implicat în creșterea riscului de apariție a hemoragiei intracerebrale spontane, mai ales la pacienții care consumă în medie 3 pahare/zi [25].

Obezitatea

Starea la externare nu este asociată cu obezitatea în cazul lotului studiat ($p = 0,411$). Din 160 pacienți doar 34 (21,3%), au avut acest factor de risc prezent, față de 126 pacienți încadrați în greutate corporală cuprinsă în limite normale 78,8%. Pacienții cu indice de masă corporal mare au însă un risc crescut de apariție a HISP. Conform datelor recente din literatura de specialitate, un studiu din 2011 [297], a demonstrat în urma analizei a 384 de pacienți cu hemoragie intracerebrală spontană (188 lobară, 196 în structurile profunde), riscul crescut de apariție a HISP la pacienții cu indicele de masă corporal mărit, mai ales la nivelul nucleilor bazali.

Boli asociate

În urma analizei patologiei asociate la cei 160 de pacienți cu HISP, s-a observat predominanța cardiopatiei ischemice cronice (CIC), 114 pacienți (71,3%), în raport direct cu numărul mare de pacienți cu vârsta peste 60 de ani. CIC nu se asociază cu starea la externare ($p = 0,085$), dar se poate trage concluzia că este un factor de risc major pentru patologia tratată, în contextul patologiei asociate specifice vârstei. În afară de HTA și CIC, restul patologiei asociate este nereprezentativă din punct de vedere al frecvenței cazurilor, ca să se poată face o asociere cu starea la externare. Se observă prezența epilepsiei la 4 pacienți (2,5%), a diabetului zaharat la 16 pacienți (10%), accidentului vascular cerebral ischemic la 13 pacienți (8,1%), anemiei la 7 pacienți (4,4%), tumorii cerebrale operate în antecedente la 5 pacienți (3,1%), hepatopatiei cronice la 17 pacienți (17%), și a insuficienței cardiace la 2 pacienți

(1,3%). Toate aceste date sunt apropiate ca valoare de datele publicate în alte lucrări cu privire la factori de risc în apariția HISP [3, 28, 29].

Asocierea cu modalitatea de debut

Se poate spune cu o confidență de 99% că există o asociere între starea la externare și debutul bolii ($p = 0,000$). Toți cei decedați au avut un debut acut, iar toți cei care au avut un debut insidios, la externare starea lor a fost ameliorată. Din totalul de 160 pacienți cu hemoragie intracerebrală, 148 (92,5%), au avut un debut paroxistic al bolii, doar 12 pacienți având un debut insidios (7,5%). Din totalul de 160 pacienți cuprinși în studiu 71 au decedat, având un debut acut sau supraacut al bolii, 5 au avut evoluție agravantă, 7 staționară, diferențe între modalitatea de debut și starea la externare apărând doar la pacienții cu debut insidios unde 12 au prezentat o evoluție bună cu externare în stare ameliorată, iar 61 din cei cu debut acut au avut o evoluție bună cu externare în stare ameliorată. De menționat că modalitatea de debut s-a raportat la momentul internării, sau la momentul evaluării de personalul medical specializat, de multe ori pacienții fiind aduși, fără a se putea preciza timpul efectiv de la debut, cauzele sau condițiile în care s-a declanșat hemoragia.

Asocierea cu starea neurologică, CGS

Din totalul de 160 pacienți, 106 au avut un CGS la internare ≤ 8 , restul de 54 prezentând un CGS > 8 . Astfel doar în 2007, 4 pacienți au avut CGS > 8 (66,7%), 2 fiind cu CGS ≤ 8 (33,3%), în restul anilor procentul pacienților cu CGS ≤ 8 , predominând față de cei cu CGS > 8 . Există o corelație evidentă între CGS la internare și starea la externare a pacienților, un CGS scăzut asociindu-se cu o evoluție negativă, pe când un CGS mai mare se asociază cu o evoluție mai bună, CGS fiind un factor de prognostic important. Ceea ce se poate vedea din rezultatele prezentate, există o creștere a îmbunătățirii stării de sănătate, chiar la un CGS scăzut.

Vârful de frecvență maximă a fost în 2009, 49 pacienți cu CGS ≤ 8 , raportat însă la un număr mai mare de pacienți internați.

Scorul CGS reprezintă un factor de prognostic important în evoluția pacienților cu HISP, făcând parte din scorul Hemphill de prognostic, unde este cuantificat astfel: pacienții cu CGS între 3-4 primesc 2 puncte, cei cu CGS între 5-12 primesc 1 punct, iar cei cu CGS mai mare ca 12 nu primesc nici un punct fiind notați cu 0 [89]. Astfel, adunând punctele obținute în urma cuantificării se obține un scor care asociat la scorul total va indica prognosticul pacientului cu HISP.

Corelații între starea la externare și metoda de recuperare aplicată.

Metoda de recuperare clasică a pacienților cu HISP, în practica actuală este cea kinetoterapică, accentul fiind pus pe recuperarea motorie, minimalizându-se sau pur și simplu uitându-se recuperarea funcțiilor psihice care va avea ca rezultat final integrarea completă a pacientului în viața socială. În general recuperarea este mai rapidă în primele săptămâni de la debut dar poate continua până la câteva luni după externarea pacientului [210, 211], peste jumătate din cei care supraviețuiesc rămânând dependenți de familie. S-a încercat un scor de predicție care să arate gradul de independență la 90 de zile, cuprinzând vârsta, volumul hematomului, localizarea, nivel conștienței în momentul internării, tulburările cognitive preexistente [212]. Având în vedere că unele hemoragii lobare se pot complica cu hemoragia intraventriculară, unii pacienți necesită măsuri specifice de reabilitare. În ultimii ani se pune accent tot mai mare pe recuperarea fizică cât mai completă, fără a neglija recuperarea funcțiilor cognitive rezultatul final fiind integrarea completă a pacientului în societate dar cu costuri cât mai mici. S-au încercat programe de reabilitare, la pacienții stabili, cu derulare la domiciliul pacientului [83], aceasta având același rezultat ca și terapia ocupațională derulată în centre specializate [213, 214]. Acestea includ modificări ale stilului de viață, combaterea tulburărilor cognitive și psihice, implicarea pacienților în activități alături de persoane specializate în îngrijire și recuperare.

Metoda Feuerstein a fost aplicată pe un număr de 11 pacienți, din care se observă că un procent de 90,9% au avut evoluție bună, doar 9,1% au înregistrat regresii datorate unor complicații survenite în cursul tratamentului, independentă de metoda de recuperare folosită. Metoda a fost testată și pe un pacient cu evoluție staționară cu rezultate satisfăcătoare, dar va fi prezentată într-un studiu separat în lucrare fiind o noutate absolută în practica neurochirurgicală din România. Se poate spune cu o precizie de 95% că există o asociere între anul investigării și starea la externare ($p = 0,018$). Astfel, în anul 2009 frecvența deceselor este mai mare decât în ceilalți ani (49,3%). În primii ani de studiu (2007-2010), frecvența deceselor (59,2%) (42 pacienți) și a stării de externare agravate (80%) este mai mare, decât în ultimii ani de studiu (2010-2011). Acest lucru se poate explica prin metodele moderne de investigație și tratamentele efectuate.

După cum am menționat mai sus în funcție de valoarea CGS la internare se poate face un prognostic al evoluției pacientului cu HISP, astfel că s-a observat o legătură directă între durata de

spitalizare și CGS la internare, explicată prin numărul mai mare de complicații apărute la pacienții cu un CGS mic, dar și cu o perioadă mai lungă necesară recuperării. Durata medie de spitalizare la pacienții decedați a fost de 8,39, apropiată de durata medie la pacienții externați staționar 8,14, pe când durata cea mai mare a fost întâlnită la pacienții la care spitalizarea s-a prelungit, având o rata medie de 21, 20 zile. În cazul pacienților externați ameliorat durata medie nu depășește 15, 63 zile, pe când la pacienții externați vindecați aceasta atinge nivelul de 11, 25 zile.

CAPITOLUL 9. Studiu comparativ privind eficiența metodei de calcul volumetric în terapia hemoragiei intracerebrale spontane

Volumul hematoamelor la internare

Factorul cel mai important și cu posibilitatea intervenției directe și imediate asupra sa este volumul hematomului, reducerea dimensiunilor sale, sau evacuarea completă are ca și consecință scăderea efectului de masă și a presiunii intracraniene, teoretic influențând favorabil evoluția neurologică. Cei mai importanți factori implicați în prognosticul pacienților cu HISP sunt CGS la internare, vârsta, volumul hematomului, localizarea, asocierea hemoragiei intraventriculare [80, 81].

În urma analizei datelor a 160 de pacienți cuprinși în studiu, am exclus pe cei care nu au avut examinări CT concludente, sau artefactate, aplicând pe un număr de 125 pacienți, calculul volumului prin două metode comparativ, urmărind în funcție de acesta corelația cu starea la internare, CGS, predominanța emisferică, metoda operatorie aplicată, complicațiile survenite, metoda Feuerstein de recuperare. Volumul hematomului a fost calculat prin metoda clasică, cu ajutorul formulei

$$V = \frac{ABC}{2}$$
, în paralel urmărind comparativ volumul calculat prin metoda proprie experimentală.

Din rezultatele volumetrice obținute în corelație cu localizarea și predominanța emisferică, se poate trage concluzia că volumul hematomului nu depinde de emisferă ($p = 0,701/0,677$), dar se observă o predominanță de emisferă dreaptă cu un volum mai mare ($v = 64,3/73,0 \text{ cm}^3$), decât cea de emisferă stângă ($v = 60,9/68,2 \text{ cm}^3$).

Interesant este corelația între CGS și predominanța emisferică astfel încât la subiecții cu un CGS < 8, volumul hematoamelor este mai mare pe emisfera stângă, față de emisfera dreaptă ($79,577 \text{ cm}^3$ față de $70,227 \text{ cm}^3$ valoare medie calculată prin metoda proprie), spre deosebire de cei cu CGS ≥ 8 , unde volumul hematoamelor este mai mic la nivelul emisferei stângi decât la emisfera dreaptă, respectiv $27,817 \text{ cm}^3$ față de $37,020 \text{ cm}^3$, de asemenea calculate prin metoda proprie.

Datele obținute în urma analizei, conform deviațiilor standard, sunt omogene, existând o predominanță a HISP pe emisferul drept, media volumetrică $64,3 \text{ cm}^3$, față de emisferul stâng, media volumetrică, $60,82 \text{ cm}^3$.

Corelația volum - CGS

Volumul celor care au avut la internare un CGS < 8 a fost $\sim 80 \text{ cm}^3$, pe când a celor CGS ≥ 8 a fost de $\sim 30 \text{ cm}^3$. Se poate spune cu o precizie de 99% că există o diferență semnificativ statistică ($p = 0,000$) între volumul hematoamelor și CGS la internare.

Datele obținute sunt apropiate de datele comunicate internațional, în raport cu CGS ca factor de prognostic negativ la valori $> 30 \text{ cm}^3$ [88].

Am obținut patru grupe de pacienți, în funcție de valorile CGS la internare. Astfel la un CGS cuprins între 3-4 media obținută prin MCVH este de $104,417 \text{ cm}^3$, comparativ cu metoda de calcul clasică $124,36 \text{ cm}^3$. Cu cât volumul este mai mare cu atât starea neurologică va fi mai gravă, scorul Glasgow având un punctaj mai mic, cu o medie de $104,4 \text{ cm}^3$, prin metoda nouă, pentru un CGS cuprins între 3-4. La un volum MCVH mediu de $57,087 \text{ cm}^3$, scorul CGS la internare corespunzător este cuprins între 5-8, între 9-12 puncte CGS, valoarea medie a volumului obținută prin MCVH este de $30,246 \text{ cm}^3$, $32,64 \text{ cm}^3$ prin metoda clasică. Cu cât volumul este mai mic cu atât CGS ul corespunzător asociat este mai mare astfel că la un volum MCVH mediu de $13,538 \text{ cm}^3$, CGS este > 12 . Aceeași concordanță se observă și în cazul valorilor obținute prin metoda clasică, pe același lot de pacienți, și anume un CGS > 12 corespunde unui volum mai mic al hemoragiei intracerebrale asociate, valoarea medie de $70,36 \text{ cm}^3$. Valorile medii ale hematoamelor calculate prin cele două metode, la un număr de 125 de pacienți, diferă astfel încât cele obținute prin metoda clasică sunt mai mari, decât cele calculate prin MCVH, indicând un grad de precizie superior al metodei experimentale. Media generală prin MCVH este de $62,380 \text{ cm}^3$, față de $70,36 \text{ cm}^3$ prin metoda clasică.

Există o corelație semnificativă ($p = 0,000$) între CGS și volumul calculat în urma examinării CT și anume un CGS mic corespunde unui volum al hematomului mare.

Relevanța scorului Hemphill

Scara de prognostic, bazată pe criteriile clinice, scorul CGS la internare, vârsta, volumul hematomului, hemoragia intraventriculară, nivelul supra sau infratentorial [89]. În funcție de punctajul obținut se poate face un prognostic al pacientului și anume la un scor de 0 puncte, se asociază o mortalitate de 0%, pe când la un scor de 6, maxim, mortalitatea va fi și ea de 100%, variațiile fiind între aceste două extreme.

Din datele obținute s-a observat că un număr de 62 de pacienții au decedat, dintre aceștia 28 având un CGS cuprins între 3-4 (45,2%), 34, dintre decedați având un CGS între 5-12 (54,8%), în grupa pacienților cu CGS 13-15 neexistând nici un deces (Tab. nr. 36).

Dacă facem corelația cu volumul obținut prin cele două metode se constată un procent al pacienților decedați de 88,7%, la un volum $> 30 \text{ cm}^3$, și de 11,3%, la un volum mediu $< 30 \text{ cm}^3$, valorile fiind aproximativ egale la embele metode de calcul aplicate. Diferențele apar evidente la pacienții cu evoluție de la staționar spre vindecare, astfel că la un volum de $> 30 \text{ cm}^3$, MCVH, s-a raportat un număr de 34 pacienți, 29 având un volum $< 30 \text{ cm}^3$ (valoare $p = 0,000$). Comparativ, la metoda clasică aplicată, valorile corespunzătoare aceluiași volum sunt de 39, la un volum de $> 30 \text{ cm}^3$, și 24 la un volum mediu de $< 30 \text{ cm}^3$ (valoare $p = 0,000$).

Valorile obținute sunt apropiate de cele comunicate în alte lucrări internaționale, care au urmărit eficacitatea scorului de prognostic la pacienții cu hemoragie intracerebrală spontană [89]. Se poate spune cu o confidență de 95% că există o corelație între starea la externare și hemoragia intraventriculară ($p = 0,010$), observându-se un procent de 24% de pacienți care au hemoragie intraventriculară față de 76% care nu au efracție ventriculară. Din datele obținute însă nu se poate spune că există o corelație între starea la externare și vârsta pacienților ($p = 0,748$). Acest lucru se poate datora și faptului că pacienții > 80 de ani reprezintă doar 7,2% din totalul lotului, în număr de doar 9 pacienți raportat la 125 de subiecți.

La cei 125 pacienți, la care s-au aplicat comparativ cele două metode de calcul al volumului hematomului, s-a calculat Scorul Hemphill obținându-se valoare maximă de 4 în cadrul ambelor metode cu diferențe după cum urmează:

- La punctaj 0 rezultatele sunt egale, pentru fiecare metodă fiind câte 2 pacienți cu evoluție bună;
- La punctaj 1 apare o diferență în favoarea metodei MCVH, 24 pacienți, față de 21 în cazul celeilalte metode de calcul;
- La punctaj 2 diferența apărută se schimbă în favoarea metodei Broderick, 54 față de 52 prin MCVH;
- La punctaj 3-4, rezultatele sunt aproximativ egale.

Conform datelor analizate la cei 125 de pacienți, se observă specificitatea mai mare a metodei noi (0,87), în calcularea volumului corespunzător scorului de prognostic, în comparație cu metoda clasică (PPV% = 0,83, NPV = 0,71%, LR+ = 4,95). Curba ROC (calculată mai sus și evidențiată prin, arată gradul de performanță al calculului volumului hematomului comparativ prin cele două metode pe lotul de 125 de pacienți analizați, observându-se acuratețea crescută a metodei noi de calcul al volumului.

Analiza tehnicii operatorii aplicate în raport cu volumul

Din cele 4 proceduri prin care se poate evacua un hematom intraparenchimos folosite în practica curentă neurochirurgicală s-au utilizat, în tratamentul HISP la cei 125 de pacienți cuprinși în studiu, următoarele:

- craniotomia;
- craniectomia și aspirația (chirurgia deschisă);

Din totalul de 125 pacienți, au fost tratați chirurgical 84 de pacienți, din care 79 au fost operați prin abord deschis, respectiv craniotomie asociată cu evacuarea hematomului, la 2 pacienți s-a practicat craniectomie decompresivă adaptată evoluției neurologice și complicațiilor survenite intraoperator, iar la 3 pacienți s-a practicat drenaj ventricular extern. Utilizarea acestor metode în practica curentă este inconstantă [152]. În U.S.A, de exemplu se folosesc în proporție de aproximativ 20%, în Germania sau Japonia în proporție de 50%, sau chiar mai mult [153]. Această variație largă, în practică, reflectă incertitudinea cu privire la eficacitatea și riscurile de chirurgie, din cauza lipsei de dovezi adecvate. Există diferențe de volum la pacienții tratați prin craniotomie și anume: prin MCVH valoarea medie a volumului calculat este de $68,779 \text{ cm}^3$, față de $76,02 \text{ cm}^3$ la cei la care s-a calculat volumul prin metoda clasică. Aceeași diferență în favoarea MCVH apare și la pacienții neoperați și anume un volum mediu prin MCVH de $51,07 \text{ cm}^3$, față de $60,95 \text{ cm}^3$ volum mediu calculat prin

metoda clasică. Nu se poate spune că există o diferență semnificativ statistică între tehnica operatorie folosită și volumul hematoamelor ($p = 0,339$).

Complicații în raport cu volumul hematomului

Există o diferență semnificativ statistică între volumul hematoamelor în funcție de complicațiile avute ($p = 0,002/0,012$)

Corelat cu volumul hematomului la internare s-a observat ca 57 pacienți au prezentat stop cardiac (eventual asociat cu bronhopneumonie, tromboflebită, leziuni de decubit), la un volum mediu cuprins între 49,40 cm³ și 92,14 cm³, MCVH, comparativ cu un volum mediu cuprins între 48,56 cm³ și 105,91 cm³, calculat prin metoda Broderick.

Resângerarea asociată cu meningită, bronhopneumonie, leziuni de decubit a fost prezentă la 4 pacienți cu un volum mediu al hematomului cuprins între 36,5 cm³ și 99,7 cm³ (MCVH).

Infecția urinară a fost prezentă la un număr de 5 pacienți cu volum mediu cuprins între 30,47 cm³ și 46,1 cm³ (MCVH).

Bronhopneumonia fără deces a fost diagnosticată la un număr de 12 pacienți cu un volum mediu cuprins între 30,47 cm³ și 74,18 cm³ (MCVH).

Au fost diagnosticate 2 hemoragii digestive de stres, o infecție a plăgii operatorii, o tromboflebită la un volum cuprins între 15,46 cm³ și 42,85 cm³ (MCVH).

Un număr de 47 de pacienți nu au avut nici o complicație, având un volum mediu calculat prin MCVH cuprins între 39,66 cm³ și 43,85 cm³.

Corelații volum-metoda de recuperare aplicată

În studiul nostru am experimentat metoda de reinsertie socio-profesională Feuerstein, pentru a obține recuperarea completă a pacienților cu HISP, scopul final fiind reintegrarea socio-profesională rapidă și completă. S-a constatat o diferență semnificativ statistică între volumele hematoamelor calculate în funcție de metoda de recuperare ($p = 0,020$). Se observă că o metodă de recuperare a fost folosită pentru un volum mic al hematoamelor ~ 30 cm³ față de cei care nu au avut tratament recuperator ~ 70 cm³. Metoda Feuerstein a fost aplicată la un număr de 11 pacienți, cu un volum mediu cuprins între 29,673 cm³ și 33,390 cm³ volum calculat prin metoda MCVH, față de 43,30 cm³ și 33,84 cm³, calculat prin metoda clasică. În capitolul următor vor fi prezentate câteva cazuri la care s-a aplicat metoda Feuerstein.

În general recuperarea este mai rapidă în primele săptămâni de la debut dar poate continua până la câteva luni după externarea pacientului [210, 211], peste jumătate din cei care supraviețuiesc rămânând dependenți de familie. În general se pune accent mai mare pe recuperarea fizică cât mai completă, neglijând recuperarea funcțiilor cognitive. S-au încercat programe de reabilitare, la pacienții stabili, cu derulare la domiciliul pacientului [83], aceasta având același rezultat ca și terapia ocupațională derulată în centre specializate [213, 214]. Acestea includ modificări ale stilului de viață, combaterea tulburărilor cognitive și psihice, implicarea pacienților în activități alături de persoane specializate în îngrijire și recuperare.

CAPITOLUL 10. Aplicația practică a Programului de Îmbogățire Instrumentală Feuerstein

În acest capitol sânt prezentate câteva cazuri clinice investigate, la care s-a aplicat Programului de Îmbogățire Instrumentală Feuerstein. Prezentăm în continuare rezultatele obținute la cazurile prezentate.

M. I.

Rezultate importante au fost obținute și în urma activităților de intervenție realizate cu pacientul M. I., care a recuperat deficitul funcțiilor cognitive și metacognitive într-o perioadă de timp optimă. Acest fapt a permis implicarea deosebit de activă în realizarea sarcinilor caracteristice instrumentelor aplicate. Procesul de mediere a fost bine realizat, astfel încât cele mai importante criterii ale medierii au fost aplicate cu succes: medierea intenționalității, reciprocității, semnificației și transcendenței pentru a introduce un sistem de referință spațial relativ, pentru a evidenția necesitatea de reprezentare și existența traseelor alternative pentru a ajunge la același rezultat.

În strategiile de lucru utilizate au fost atinse elemente deosebit de importante pentru implicarea activă și conștientă a pacientului. Observația focalizată, conversația euristică și metoda braistormingului au constituit metodele cele mai des utilizate în acdrul strategiilor de lucru cu pacientul M. I.

De asemenea, au fost elaborate o serie de principii care demostrează nivelul ridicat de abstractizare al gândirii pacientului.

Acestea sunt:

Există multe alternative pentru a ajunge la același rezultat.

Este posibilă prevederea unor aspecte din viitor fără a fi ghicite.

Este necesară eliminarea comportamentului de tip încercare-eroare prin evaluarea datelor ce există la dispoziția și în planificarea traseului.

E necesar să ne gândim cu atenție și să căutăm să prevedem toate alternativele înainte de a lua o decizie.

Conștientizarea de către pacient a progresului realizat în urma activităților de intervenție desfășurate au contribuit la implicarea deosebit de eficientă a acestuia în realizarea sarcinilor. De asemenea, subiectul și-a manifestat dorința manifestă de a continua seria de activități din cadrul Programului de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein și după finalizarea seriei de intervenții, deoarece a devenit conștient de rolul benefic al aplicării instrumentelor și în activitatea profesională a acestuia.

L.I.

Traseul evolutiv al pacientului L.I. a fost unul specific în sensul că progresul realizat a fost lent, ceea ce a presupus foarte multe intervenții precaute din partea terapeutului. Dacă instrumentele utilizate în procesul de mediere al celorlalți pacienți au fost parcurse în ordinea recomandată de specialiști, în cazul pacientului L.I. s-au identificat o serie de componente, care s-au utilizat în funcție de traseul sinusoidal al acestuia. Sunt relevante progresele realizate la finalul intervenției, care au culminat cu elaborarea de către subiect a unui set de principii care demonstrează nivelul ridicat de conștientă și nivelul mediu de recuperare a deficitelor funcțiilor cognitive. În acest sens, menționăm unele din ideile – cheie elaborate și argumentate de pacientul L.I.:

Este mereu necesară controlarea tuturor datelor furnizate, dar când trebuie să se acționeze bazându-se pe informațiile implicite, acest lucru este indispensabil.

Analiza unui fenomen dintr-un singur punct de vedere nu permite culegerea tuturor datelor despre acel fenomen.

L.S.

În cazul pacientului L.S. s-au înregistrat o serie de aspecte evolutive semnificative, care au fost evidente în cele trei etape de intervenție: input, elaborare și output.

La nivel de input, pacientul a identificat cu ușurință figurile conținute în model, a reușit cu ușurință să conserve constantele și a generat spontan strategii de căutare a figurilor.

La nivel de elaborare s-au observat unele dificultăți de planificare a activității. Treptat frânarea impulsivității a fost realizată prin stabilirea strategiilor de lucru necesare în realizarea sarcinilor problemă. Comportamentul de tip încercare și eroare a fost înlocuit cu tendința manifestă a unei nevoi crescute de precizie. S-a remarcat o bună capacitate de reglare a comportamentului propriu și capacitatea de auto-reflecție.

Obiectivele urmărite și atinse în cadrul activităților de intervenție în cazul pacientului L.S. au vizat:

- Generalizarea informațiilor deduse din alegorii transferându-le apoi experiențelor umane;
- Extragerea semnificației semnelor utile și identificarea gândurilor, senzațiilor și atitudinilor;
- Recunoașterea constantei unor caracteristici în condițiile transformărilor care intervin;
- Diferențierea între o aspirație realizabilă și o ambiție nerealizabilă
- Se subliniază necesitatea preciziei și exactității în reproducerea figurilor.
- Subordonat acestei serii de obiective au fost elaborate următoarele principii de către subiect:
Având un model acesta ne ajută în rezolvarea unei sarcini, în consecință ne ajută să învățăm.
Având un model acesta ne ajută în rezolvarea unei sarcini și deci trebuie să-l valorificăm.

F.I.

Pacientul F.I. a înregistrat progrese semnificative, susținute de amploarea și calitatea elaborării principiilor.

Pentru a putea vorbi despre un lucru este necesar ca acesta să aibă un nume.

Limbajul este o convenție care poate fi acceptată de puține sau de multe persoane, dar, care rămâne o convenție deschisă modificărilor.

O strategie care nu mai este utilă trebuie modificată.

Flexibilitatea este necesară pentru a putea să te adaptezi într-o lume în continuă evoluție.

Se recomandă utilizarea atât a ajutoarelor explicite cât și a celor implicite.

Evidențierea unor date esențiale ale unei situații permite găsirea elementelor, care facilitează desfășurarea activității.

Punctele de referință personale ne determină să fim siguri și autonomi în activitate.

Un punct de referință ușor perceptibil facilitează activitatea; cu cât punctul este mai izolat de context, cu atât este perceput mai ușor.

Au fost relevante discuțiile și nivelul de implicare al pacientului după prima parte a intervențiilor, când tratamentul medicamentos coroborat cu activitățile psiho-terapeutice au condus la rezultate semnificative.

H.S.

Un traseu evolutiv caracterizat de rezultate remarcabile a fost identificat în cazul pacientului H.S.. Pacientul a fost supus unei examinări psihologice complexe, prin utilizarea unor probe și teste relevante pentru configurarea profilului psihologic. Rezultatele obținute au permis identificarea caracteristicilor esențiale pe baza cărora s-a prefigurat traseul de intervenție ulterioară.

Procesul de mediere a fost focalizat pe următoarele direcții de acțiune:

- frânarea impulsivității;
- eliminarea execuțiilor de tipul încercare-eroare;
- stimularea pacientului în observarea atentă a paginii;
- recomandarea de a utiliza timpul necesar pentru a înțelege ce trebuie să facă.

Au fost elaborate unele principii relevante pentru operațiile gândirii pacientului, care au scos în evidență un nivel de conștiență ridicat, asociat cu creșterea calitativă a stimei de sine:

Este mereu necesară controlarea tuturor datelor furnizate, dar când trebuie să se acționeze bazându-se pe informațiile implicite, acest lucru este indispensabil.

Analiza unui fenomen dintr-un singur punct de vedere nu permite culegerea tuturor datelor despre acel fenomen.

Obiective urmărite în parcurgerea paginilor instrumentelor au vizat:

- crearea relațiilor virtuale prin intermediul reproducerii figurii-model;
- învățarea modului de elaborare și utilizarea strategiei de rezolvare;
- dezvoltarea abilităților de organizare și orientare spațială.

CAPITOLUL 11. Contribuții originale relevante

Metoda MCVH.

Acuratețea testului depinde de cât de bine acesta separă lotul în cei bolnavi sau indemni de boală. Acuratețea este măsurată de aria de sub curbă (AUROC). Conform datelor studiate și analizate pe eșantionul de 125 de pacienți, la care s-au aplicat comparativ cele două metode de calcul, se observă gradul de specificitate mai crescut al metodei noi aplicate 0,46 față de 0,38.

Tabel Caracteristicile performanței volumului hematomului în funcție de metoda utilizată

Valoare Cut-off	Volum calculat după metoda proprie	
	Metoda MCVH	Metoda Broderick
	≥ 30	≥ 30
Sensibilitate (%)	0,89	0,89
Specificitate (%)	0,46	0,38
PPV (%)	0,62	0,59
NPV (%)	0,81	0,77
LR+	1,64	1,43
LR-	0,24	0,30
Acuratețe	0,67	0,63
AUROC (95% CI)	0,778 0,698 ÷ 0,857	0,769 0,688 ÷ 0,851

Curba ROC

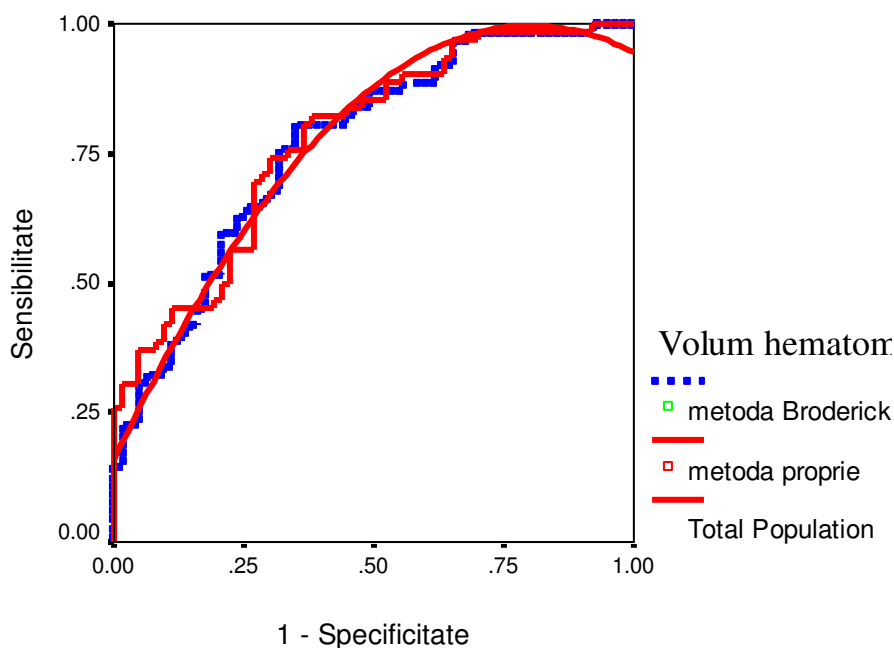


Figura cu gradul de specificitate al metodelor aplicate

În cursul aplicării metodelor de calcul volumetric, pentru a găsi metoda care oferă timpul cel mai scurt de calcul volumetric (factorul timpul jucând un rol important în tratamentul HISP), s-au comparat trei metode cu segmentarea manuală și s-a observat că GVF detectează cel mai bine aria cerebrală afectată, urmată de Watershed, iar Region Growing este pe ultimul loc. Totuși, datorită timpului de execuție necesar, precum și a inițializării mai greoaie algoritmul GVF nu poate fi implementat într-o aplicație cu caracter comercial. Segmentarea Watershed în schimb are un timp de execuție destul de apropiat de cel al Region Growing dar suferă de faptul că în unele cazuri datorită zgomotelor din imagine și a imperfecțiunilor creează o supra-segmentare. Algoritmul Region Growing are cele mai slabe rezultate, dar pe de altă parte *excelează printr-o inițializare și execuție rapidă*. Pentru a stabili care dintre metodele prezentate va fi aplicată, s-a măsurat aria obținută în urma segmentării manuale. Metoda cea mai bună din cele trei prezentate a fost GVF, dar timpul de procesare al acesteia este prohibitiv. Pe locul doi s-a clasat metoda Watershed observându-se constanța în aproximarea ariei hematomului, uneori ducând la suprasedgmentare și deci la analiză mai greoaie a rezultatelor obținute. După cum se poate observa Region growing este metoda mai slabă din punct de vedere al rezultatelor, dar diferența dintre ea și GVF Snake este nesemnificativă dacă se ia în considerare că valorile sunt exprimate în cm^3 .

Astfel am aplicat comparativ metoda proprie de calcul al volumul (MCVH, region growing), comparativ cu metoda clasică de calcul al volumelor, pe un lot de 125 de pacienți. Rezultatele obținute și cuantificate prin analiza statistică, au evidențiat o specificitate de 0,46 a metodei MCVH, față de doar 0,38, a metodei clasice, restul indicatorilor fiind net în favoare MCVH: PPV 0,62 MCVH/0,59 metoda clasică; NPV 0,81 MCVH/0,77 metoda clasică, LR+ 1,64, față de 1,43; LR- 0,24 comparativ cu 0,30; acuratețea MCVH fiind de 0,67 comparativ cu 0,63, metoda clasică, iar valoarea AUROC 0,778 pentru MCVH, și 0,769 metoda clasică. Rezultatul testelor efectuate au demonstrat superioritatea metodei proprii ceea ce ne face să credem că va putea fi aplicată în continuare pe scară mai largă.

Metoda Feuerstein în domeniul neurochirurgical

Scopul final al tratamentului oricărui pacient este de a reuși integrarea acestuia în societate cât mai rapid și complet cu costuri minime. S-au încercat programe de reabilitare, la pacienții stabili, cu derulare la domiciliul pacientului [83], aceasta având același rezultat ca și terapia ocupațională derulată în centre specializate [213, 214]. Acestea includ modificări ale stilului de viață, combaterea tulburărilor cognitive și psihice, implicarea pacienților în activități alături de persoane specializate în îngrijire și recuperare.

În cercetarea experimentală, au fost incluși 76 de pacienți cu HISP, aplicându-se Programul de Îmbogățire Instrumentală Reuven Feuerstein la 11 pacienți care au corespuns criteriilor menționate. Metoda a fost aplicată cu succes la un pacient cu un hematom al cărui volum a depășit criteriul de selecție maxim (inclus în studiu datorită insistențelor familiei), volum calculat prin MCVH, 62 cm³. Rezultatul obținut în urma aplicării metodei Feuerstein a fost foarte bun, ceea ce a permis reintegrarea socio-profesională rapidă și completă, pacientul părăsind spitalul, continuând recuperarea la domiciliu, scăzând astfel costurile unei spitalizări prelungite. Acest caz scoate în evidență faptul că fiecare pacient are șanse de recuperare, însă evoluția (perioada de timp, eficiență, costuri, servicii) fiecărui pacient este particulară depinzând de factori obiectivi dar mai ales de cei subiectivi, specifici fiecăruia.

Rezultate bune sau foarte bune s-au obținut la 9 pacienți cu un volum al hematomului cuprins între 20,828 cm³ și 58,500 cm³ (MCVH). Numărul instrumentelor utilizate, ritmul de aplicare al acestora și perioada de timp, în care s-a aplicat intervenția au fost diferite, particularizate caracteristicilor individuale ale fiecărui pacient, astfel încât rezultatele obținute au permis reintegrarea optimă în familie, societate și profesie a acestora, în concordanță cu obiectivele planificate de membrii echipelor terapeutice. Scorul CGS al pacienților care au beneficiat de Programul de Îmbogățire Instrumentală este > 8, față de cei care au beneficiat de kinetoterapie al căror CGS a fost < 8, iar media scorului de prognostic calculat la cei 11 pacienți a fost de 1,09. În ceea ce privește funcționarea intelectuală a pacienților s-a reușit activarea funcțiilor psihice deficitare fiind înregistrate rezultate semnificative în etapa de output în care s-a înregistrat un scor ridicat al nivelului de funcționare cognitivă și metacognitivă după etapele de input, în care s-au înregistrat carențele datorate afecțiunilor neurologice, și etapa de elaborare în care s-a intervenit prin aplicarea unei serii de instrumente aparținând Programului de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein. Programul de Intervenție nu a fost finalizat în cazul unui pacient care deși în etapa inițială manifesta caracteristicile unei evoluții favorabile, din cauza unor complicații colaterale, a decedat. Durata medie a spitalizării celor 11 pacienți incluși în studiu a fost de 16,67 de zile, metoda de recuperare Feuerstein continuându-se la domiciliul pacienților.

Rezultatele obținute în urma aplicării metodei Feuerstein prefigurează posibilitățile de recuperare rapidă și cu costuri minime (programul putând fi derulat și la domiciliul pacientului) și a altor pacienți care pe lângă tratamentul chirurgical și medicamentos pot opta pentru serviciile alternative oferite de specialiști în domeniul terapiei cognitive.

CAPITOLUL 12. Concluzii

1. Scopul investigației a vizat:

- elaborarea unei metode proprii de calcul al volumului hematomului (MCVH) la pacienții cu hemoragie intraparenchimatosa supratentorială, în funcție de care s-a aplicat tratamentul chirurgical respectiv medicamentos.
- reinsertia socială în vederea integrării în viața de familie, profesională și socială prin aplicarea instrumentelor din Programul de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein.

2. Ipotezele cercetării au fost:

- diagnosticul corect al pacientului cu hemoragie intraparenchimatosa primară supratentorială, prin examen clinic și paraclinic (volumul hematomului calculat prin metoda proprie de calcul, MCVH, CT scan), permite aplicarea tratamentului adecvat.
- aplicarea instrumentelor corespunzătoare din Programul de Îmbogățire Instrumentală elaborat de Reuven Feuerstein favorizează reintegrarea socială rapidă a pacienților cu hemoragie intraparenchimatosa primară supratentorială.

3. Obiectivele investigației au constat în:

- stabilirea unui diagnostic clinic și paraclinic corect prin aplicarea unei metode proprii de calcul al volumului hematomului–MCVH.
- implementarea Programului de Îmbogățire Instrumentală Reuven Feuerstein.
- crearea unui algoritm de tratament în HISP.

4. Studiul s-a desfășurat în Spitalul Clinic de Urgență din Sibiu, în perioada 2008-2011, în cadrul secției de neurochirurgie. Au fost investigați un număr de 160 pacienți. La un număr de 125 subiecți s-a aplicat comparativ metoda proprie de calcul al volumului hematomului, comparativ cu metoda Broderick, calculându-se scorul Hemphill. Au fost implicați în experimentul Feuerstein un număr de 11 pacienți, cărora li s-au aplicat instrumente din cadrul Programului de Îmbogățire Instrumentală, pe o perioadă de 3 ani cuprinsă între 2009-2011.

5. După mediul de proveniență, majoritatea pacienților provin din mediul rural (53,75%), față de cei proveniți din mediul urban (46,25%).
6. Se constată o predominanță a prezenței bolii la sexul masculin (60%), față de cel feminin (40%).
7. Majoritatea hemoragiilor intracerebrale spontane supratentoriale au apărut la persoane cuprinse în grupa de vârstă 61-70 ani (33,1%), urmată de decada a 8 a (31,3%), și de grupa de vârstă 51-60 ani (22,5%).
8. Din punct de vedere al asocierii factorilor de risc cu starea la externare a pacienților cuprinși în studiu s-a constatat că aceasta este semnificativă cu HTA ($p = 0,211$), fumatul ($p = 0,238$), consumul de alcool ($p = 0,680$), obezitatea ($p = 0,411$), cardiopatia ischemică cronică ($p = 0,085$).
9. Se poate afirma cu o încredință de 99% că există asociere între starea la externare și modalitatea de debut a bolii ($p = 0,000$) în sensul că pacienții cu debut insidios al hemoragiei intracerebrale spontane supratentoriale au un prognostic mult mai bun decât în cazul celor cu debut paroxistic.
10. Din analiza datelor obținute s-a constatat o corelație semnificativă ($p = 0,000$) între valorile CGS la internare și starea la externare a pacienților, astfel că la un scor CGS mic la internare se asociază un prognostic nefavorabil.
11. În lotul studiat s-a constatat o corelație foarte semnificativă ($p = 0,000$) între starea la externare și metoda de recuperare aplicată. De menționat că în sublotul pacienților care nu au beneficiat de nici o metodă de recuperare procentul celor decedați sau externați agravat a fost foarte mare (64,9%).
12. Există o corelație între numărul zilelor de spitalizare și CGS la internare astfel că la un CGS mare la internare, durata de spitalizare va fi mai mică ($p = 0,024$).
13. Algoritmii Region Growing a excelat printr-o inițializare și execuție rapidă. Pentru dezvoltări ulterioare este utilă combinarea Region Growing cu algoritmul GVF astfel: se va executa Region Growing pentru detecția aproximativă a zonei cu hematom, se setează o zonă ROI (pentru a nu se calcula GVF pentru toată imaginea) și apoi se aplică segmentarea GVF.
14. Din datele analizate s-a observat o predominanță a bolii la nivelul emisferului drept, cu un volum mai mare ($64/73 \text{ cm}^3$), față de emisferul stâng unde volumul a fost mai mic ($60,9/68,2 \text{ cm}^3$).
15. Există o corelație semnificativă între volumul calculat și scorul CGS la internare ($p = 0,000$), astfel că la un CGS mare se asociază un volum mai mic al hematomului.
16. Se poate spune cu o încredință de 99% că există o diferență semnificativ statistică între volumul hematoamelor la internare și starea la externare ($p = 0,000$), astfel că la un volum mai mic al hematomului la internare se asociază un prognostic și o evoluție mai bună.
17. S-a constatat cu o precizie de 99% că există o corelație între starea la externare și scorul ICH ($p = 0,000$). La cei 125 pacienți cuprinși în lotul de studiu, și la care s-au aplicat comparativ cele două metode de calcul al volumului hematomului, s-a calculat scorul Hemphill obținându-se valoare maximă de 4 în cadrul ambelor metode.
18. S-a constatat, la nivelul lotului studiat, că există o corelație între volumul hematomului la internare și complicațiile apărute ($p = 0,002$), astfel că la un volum mai mare s-au asociat un număr mai mare de complicații, dintre acestea predominând stopul cardiac, bronhopneumonia.
19. Există o diferență semnificativ statistică între volumul hematomului la internare și metoda de recuperare aplicată ($p = 0,020$), observându-se că la un volum mediu de 30 cm^3 s-a aplicat o metodă de recuperare, pe când la un volum mediu de $> 70 \text{ cm}^3$ nu s-a aplicat nici o metodă de recuperare.
20. Din punct de vedere al specificității metodei aplicate, s-a constatat o specificitate mai mare a metodei noi (valoare auroc = 0,778).
21. Metoda Feuerstein a fost aplicată la un număr de 11 pacienți, din care se observă că un procent de 90,9% au avut evoluție bună, doar 9,1% au înregistrat regresii datorate unor complicații survenite în cursul tratamentului, independentă de metoda de recuperare folosită. Metoda a fost testată și pe un pacient cu evoluție staționară cu rezultate satisfăcătoare. Traseul de intervenție Feuerstein a fost realizat în colaborare cu un specialist format prin *International Center for the Enhancement of Learning Potential Israel*, care a permis aplicarea pentru prima oară a Programului de Îmbogățire Instrumentală în domeniul medical românesc.
22. Pentru dezvoltări ulterioare ar fi de menționat combinarea Region Growing cu algoritmul GVF astfel: se va executa Region Growing pentru detecția aproximativă a zonei cu hematom, se setează o zonă ROI (pentru a nu se calcula GVF pentru toată imaginea) și apoi se aplică segmentarea GVF. Teoretic acest lucru ar trebui să îmbunătățească viteza de execuție a segmentării. Ne propunem

să studiem și rezultatele obținute cu alte metode, cum ar fi metoda lui Otsu sau Mean Shift. De asemenea pentru partea de vizualizare a hematomului în mod 3D ne propunem o integrare a algoritmului Ray Casting.

23. Implementarea noii metode de calcul volumetric și a algoritmului propus, asigură rapiditatea în diagnosticul precoce al hemoragiei intracerebrale primare, finalitatea fiind o eficientizare a conduitei terapeutice.

24. Propunem perfecționarea metodei de calcul volumetric aplicată în lucrare și implementarea acesteia în centrele neurochirurgicale, fiind de un real folos în adoptarea unei strategii terapeutice adecvate volumului hematomului.

25. Rezultatele obținute în urma aplicării metodei Feuerstein prefigurează înființarea unui centru de cercetare interdisciplinară (științe neurologice, științe psihologice și sociologice).

26. Propunem în etapa imediat următoare realizarea unui studiu comparativ privind rezultatele obținute la pacienții implicați în cercetare și pacienții cuprinși în același program terapeutic din clinicile de specialitate din Israel (unde programul de intervenție a fost implementat în practica curentă medicală).

Bibliografie

- 1. Florian I, Perju-Dumbravă L.** Opțiuni terapeutice în accidentele vasculare hemoragice, Edit. Medicală Universitară, Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2007; 12-26, 67-73.
- 2. Borstein NM, Chemmanam T, Davis S.** Stroke, Basel, Karger, 2009; 174-175.
- 3. Greenberg MS.** Handbook of Neurosurgery, Thieme, Medical Publishers, New York, 2001; 1118-1130.
- 4. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al.** Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2127-2137.
- 5. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G.** Intracerebral Hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg,* 1993; 188-191.
- 6. Trift AG, Dewey HM, Macdonnel RA, et al.** Stroke Incidence on the east coast of Australia; the North East Melbourne Stroke Incidence Study (Nemesis), *Stroke* 2000, 31: 2087-2092.
- 7. Feigin VL, Lawes CM, 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,* Apr. 2009; 8(4): 355-69.
- 8. Cole A, Aube M.** Late onset migraine with intracerebral hemorrhage, a recognizable sindrom, *Neurology,* 1987; 3: 71-238.
- 9. Shiber JR, Fontane E, Adewale A.** Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *Am J Emerg Med.* Mar 2010; 28(3): 331-3.
- 10. Jiang B, Wang WZ, Chen H, et al.** Incidence and trends of stroke its subtypes in China; results from three large cities, *Stroke,* 2006; 37: 63-68.
- 11. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al.** Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* Jan 27, 2009; 119(3): 480-6.
- 12. Mullins ME, Lev MH, Schellingerhout D, Gonzalez RG, Schaefer PW.** Intracranial hemorrhage complicating acute stroke: how common is hemorrhagic stroke on initial head CT scan and how often is initial clinical diagnosis of acute stroke eventually confirmed? *AJNR Am J Neuroradiol.* Oct. 2005; 26(9): 2207-12.
- 13. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J.** Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging.* Apr. 2001; 11(2): 184-8.
- 14. Sessa M.** Intracerebral hemorrhage and hypertension. *Neurol Sci.* Sep. 2008; 29 Suppl 2: S258-9.
- 15. Badjatia N, Rosand J.** Intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2005; 11: 311-324.
- 16. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V.** Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078-1083.
- 17. Chapman N, Huxley R, Anderson C et al.** Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. *The PROGRESS Trial.* *Stroke* 2004; 35: 116-121.
- 18. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR et al.** Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. *The Systolic Hypertension Elderly Program (SHEP).* *JAMA* 2000; 284: 465-471.
- 19. Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, Giossi A, Costa P, Padovani A.** Cerebral amyloid angiopathy: a common cause of cerebral hemorrhage. *Curr Med Chem.* 2009; 16(20): 2498-513.
- 20. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A.** Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population; a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-2065.

21. **Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT.** Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke* 1991; 22: 571-576.
22. **Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, Brandt L, Säveland H.** Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 601-607.
23. **Gilbert JJ, Vinters HV.** Cerebral amyloid angiopathy; incidence and complications in the aging brain. *Cerebral hemorrhage. Stroke* 1983; 14: 915-923.
24. **Monforte R, Estruch R, Graus F, et al.** High ethanol consumption as risk factors for Intracerebral Hemorrhage in Young and Middle Aged People. *Stroke* 1990; 21: 1529-32.
25. **Gorelich PB.** Stroke from Alcohol and Drug Abuse. *A Current Social Peril. Postgrad Med.* 1990; 88:171-8.
26. **Fogelholm R, Murros K.** Cigarette Smoking and Risk of Primary Intracerebral Hemorrhage: a population-based case control study. *Acta Neurol.Scand.* 1993; 87: 367-70.
27. **Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al.** The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-121.
28. **Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al.** Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-1251.
29. **He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ.** Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 1998; 280: 1930-1935.
30. **Cattaneo M.** Haemorrhagic stroke during antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol. Suppl.* 2008; 42: 12-15.
31. **Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M.** Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke.* 2007; 38: 2718-2725.
32. **Rost NS, Greenberg SM, Rosand J.** The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2166-2173.
33. **Choi JC, Kang JH, Park JK.** Intracerebral hemorrhage in CADASIL. *Neurology* 2006; 67: 2042-2044.
34. **Dichans M, Holtmannspotter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA.** Cerebral microbleeds in CADASIL; a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002; 33: 67-71.
35. **O'Donnell HC, Rosand J, Knusen KA, et al.** Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl. J. Med.* 2000; 342: 240-245.
36. **Danaila L.** Vascularizația arterială și venoasă a creierului, 2001, 54-57.
37. **Rosner SS, Rhoton AL Jr, Ono M et al.** Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries, *J.Neurosurg.* 1984; 61: 468-485.
38. **Sekhar LN, Fessler RG.** Atlas of neurosurgical techniques, brain 2006; 523.
39. **Oliveira E, Tedesci H, Albert L, et al.** Microsurgical anatomy of the internal carotid artery: intrapetros, intracavernos, and clinoidal segment. In LP Carter, RF Spetzler and MG Hamilton (eds) *Neurovascular Surgery* Mc Graw-Hill, Inc New-York, 1995; 3-10.
40. **Rhoton AL Jr.** Cranial Anatomy and surgical approaches (hardcover), Jan, 2008, 51-73.
41. **Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF.** Spontaneous intracerebral hemorrhage, *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1450-1460.
42. **Butcher KS, Baird T, Parsons MW, Davis S.** Medical management of intracerebral hemorrhage, *Neurosurg.Q.* 2002; 12: 261-278.
43. **Caplan LR.** General Symptoms and Signs. Boston, Butterworth-Heinemann, 1994.
44. **Tanaka A, Yoshinaga S, Nakayama Y, Kimura M, Tomonaga M.** Cerebral blood flow and clinical outcome in patients with thalamic hemorrhages, a comparison with putaminal hemorrhages, *J Neurol. Sci.* 1996; 13: 281-288.
45. **Mayer SA, Rincon F.** Treatment of intracerebral haemorrhage, *Lancet Neurol* 2005; 4: 662-672.
46. **Sacco RL.** Lobar intracerebral hemorrhage, *NEJM* 2000; 342(4): 276-279.
47. **Caplan LR.** Hypertensive intracerebral hemorrhage. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral Hemorrhage.* Boston, Mass: Butterworth-Heinemann, 1994; 106-114.
48. **Kumral E, Kocaer T, Ertubey No, Kumral K.** Thalamic hemorrhage. A prospective study of 100 patients. *Stroke.* 1995; 26: 964-970.
49. **Goldstein LB, Simel DL.** Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005; 293: 2391-2402.
50. **Dainer HM, Smirniotopoulos JG.** Neuroimaging of hemorrhage and vascular malformations. *Semin Neurol.* Sep 2008; 28(4): 533-47.
51. **Aronovich BD, Reider-Groswasser II, Segev Y.** Early CT changes and outcome of ischemic stroke. *Eur J Neurol.* Jan 2004; 11(1): 63-5.
52. **Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J.** Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 2004; 63: 461-467.
53. **Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators.** Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2993-2996.

54. **Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K.** Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-506.
55. **Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S.** Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-298.
56. **Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T.** Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004; 62: 1848-1849.
57. **Bradley WG Jr.** MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology* Oct 1993; 189(1): 15-26.
58. **Chan S, Kartha K, Yoon SS.** Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* Nov-Dec 1996; 17(10): 1821-7.
59. **Fazekas F, Kleinert R, Roob G.** Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* Apr 1999; 20(4): 637-42.
60. **Gomori JM, Grossman RI.** Mechanisms responsible for the MR appearance and evolution of intracranial hemorrhage. *Radiographics.* May 1988; 8(3): 427-40.
61. **Brugieres P.** Comprendre le signal de l'hémorragie cérébro-méningée en IRM. *Neurologie*(1), nr. 2, mai 2000; 70-73.
62. **Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al.** Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama* 2004; 292: 1823-1830.
63. **Hardy PA, Kucharczyk W, Henkelman RM.** Cause of signal loss in MR images of old hemorrhagic lesions. *Radiology* 1990; 174: 549-555.
64. **Jones KM, Mulkern RV, Mantello MT et al.** Brain hemorrhage: evaluation with fast spin-echo and conventional dual spin-echo images. *Radiology* 1992; 182: 53-58.
65. **Parizel PM.** Intracranial hemorrhage. *European Radiology* 1999; 9: 57-58.
66. **Stark DD, Bradley WG.** Magnetic resonance imaging. Mosby, St. Louis 1992.
67. **Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, Tirschwell DL, Abouelsaad T, Cohen WA.** Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 2025-2032.
68. **Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J.** Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 889-894.
69. **Kim J, Smith A, Hemphill JC 3rd, Smith WS, Lu Y, Dillon WP, Wintermark M.** Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 520-525.
70. **Ederies A, Demchuk A, Chia T, Gladstone DJ, Dowlatshahi D, Bendavid G, Wong K, Symons SP, Aviv RI.** Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke* 2009; 40: 1672-1676.
71. **Broderick J, Conolly S, Feldmann E, et al.** Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, and the Quality of Care and Outcomes, in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 2001-2023.
72. **Zhu XL, Chan MS, Poon WS.** Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997; 28: 1406-1409.
73. **Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, Mallia G, Li V, Fox AJ, Symons SP.** Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography "spot sign" in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 1177-1183.
74. **Nüssel F, Wegmüller H, Huber P.** Comparison of magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging and conventional angiography in cerebral arteriovenous malformation. *Neuroradiology* 1991; 33: 56-61.
75. **Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al.** Recommendation for the management of intracranial haemorrhage. Spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 294-316.
76. **Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al.** CT angiography spot sign predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1257-1262.
77. **Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al.** Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* Sep 2010; 41(9): 2108-29.

78. **Morgenstern LB, Demchuck AM, Kim DH et al.** Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 200; 56: 1294-99.
79. **Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators.** Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364-2370.
80. **Ariesen MJ, Algra A, van der Worp HB, Rinkel GJ.** Applicability and relevance of models that predict short term outcome after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 839-844.
81. **Cheung RT, Zou LY.** Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 1717-1722.
82. **Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC.** Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 1994; 44: 133-139.
83. **Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendell L, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J.** Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke* 2008; 39: 2304-2309.
84. **Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martínez JJ, González-Cornejo S.** Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke* 2007; 38: 1641-1644.
85. **Tuhrim 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.* 1991; 29: 658-663.
86. **Tuhrim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH.** Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 1995; 23: 950-954.
87. **Tuhrim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH.** Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 1999; 27: 617-621.
88. **Broderick JP, Brott TG, Duldner JE et al.** Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30- day mortality. *Stroke* 1993; 24[7]: 987-93.
89. **Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnson SC.** The ICH score: a simple, reliable grading scale of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891-897.
90. **Zahuranec DB, Gonzales NR, Brown DL, Lisabeth LD, Longwell PJ, Eden SV, Smith MA, Garcia NM, Hoff JT, Morgenstern LB.** Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 340-344.
91. **Misra UK, Kalita J, Ranjan P, Mandal SK.** Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study. *J Neurol Sci* 2005; 234: 41-45.
92. **Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G.** Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* Oct 2002; 43(10): 1175-80.
93. **Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al.** Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* Feb 2011; 42(2): 517-84.
94. **Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, Divani AA, Reddi AS.** Prevalence of elevated blood pressure in 563, 704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med.* 2007; 25: 32-38.
95. **Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA, Qiao D, Ju Z, Chen CS, He J.** Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens.* 2008; 26: 1446-1452.
96. **Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, Pancioli A, Brott T.** Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2061-2065.
97. **Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Deringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T.** Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175-1181.
98. **Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM.** High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18-24.
99. **Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, Suarez JI, Siddiqui AM, Kirmani JF, Suri MFK, Kolb J, Zaidat OO.** A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med.* 2005; 20: 34-42.
100. **Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al.** Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neuronal* 2008; 7: 391-399.
101. **Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M.** 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: 905-915.
102. **Qureshi AI.** Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocritical Care* 2007; 6: 56-66.
 103. **Qureshi A.** Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) trial. Presented at the International Stroke Conference, New Orleans, February 2008; 20-22.
 104. **Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A.** Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* Oct. 28 2003; 61(8): 1047-51.
 105. **Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG.** Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* Jun. 2000; 31(6): 1250-5.
 106. **Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S.** Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 349-353.
 107. **Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibazaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, Yamashita S.** Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2007; 255: 90-94.
 108. **Passero S, Ciacci G, Olivelli M.** The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1351-1356.
 109. **Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al.** Seizure after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neuronal*, 2000; 57: 1617-1622 Gray CS, Hildreth Aj, Sandercock PA, et al: Glucose-potassium-insulin infusion in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet* 2007; 6: 397-406.
 110. **Gray CS, Hildreth Aj, Sandercock PA, et al.** Glucose- potassium- insulin infusion in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neuronal* 2007; 6: 397-406.
 111. **Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T.** Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783-1787.
 112. **Kase CS, Furlan AD, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari F, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schultz GA, Roberts RS, Gent M.** Cerebral hemorrhage after intracerebral thrombolysis for ischemic stroke. The PROACT II trial. *Neurology* 2001; 57: 1603-1610.
 113. **Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T.** Recombinant activated Factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352 8: 777-785.
 114. **Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, Steiner T, Davis SM, Brun NC, et al.** Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* Jan 2010; 41(1): 48-53.
 115. **Avorn J, Kesselheim A.** A hemorrhage of off-label use. *Ann Intern Med.* Apr 19 2011; 154(8): 566-7.
 116. **Yank V, Tuohy CV, Logan AC, et al.** Systematic Review: Benefits and Harms of In-Hospital Use of Recombinant Factor VIIa for Off-Label Indications. *Ann Intern Med.* Apr. 19 2011; 154(8): 529-40.
 117. **Logan AC, Yank V, Stafford RS.** Off-Label Use of Recombinant Factor VIIa in U.S. Hospitals: Analysis of Hospital Records. *Ann Intern Med.* Apr 19 2011; 154(8): 516-22.
 118. **Ninds ICH. Workshop Participants.** Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage. Report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Stroke* 2005; 36: 23-41.
 119. **Hamada R, Matsuoka H.** Antitrombin therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 791-C.
 120. **Steiner T, Rosand J, Diringer M.** Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006; 37: 256-262.
 121. **Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians.** Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133 (suppl): 160-198.
 122. **Hanley JP.** Warfarin reversal. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 1132-1139.
 123. **Mayer SA.** Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224-229.
 124. **Saloheimo P, Juvela S, Riutta A, Pyhtinen J, Hillbom M.** Thromboxane and prostacyclin biosynthesis in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Thromb Res.* 2005; 115: 367-373.
 125. **Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM.** Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost.* May 2006; 4(5): 967-70.
 126. **Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al.** Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* Jun 2006; 37(6): 1465-70.

127. **Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J.** Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 151-155.
128. **Fredriksson K, Norrving B, Strömlad LG.** Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1992; 23: 972-977.
129. **Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO.** Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*. 2000; 14: 458-461.
130. **Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators.** Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009; 72: 1397-1402.
131. **Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH.** Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 2398-2401.
132. **Naidech AM, Bernstein RA, Lévassieur K, Bassin SL, Bendok BR, Batjer HH, Bleck TP, Alberts MJ.** Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2009; 65: 352-356.
133. **Gregory PC, Kuhlemeier KV.** Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003; 82: 364-369.
134. **Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, Nagatsuka K, Matsuo H, Naritomi H, Minematsu K.** Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27: 313-319.
135. **Christensen MC, Dawson J, Vincent C.** Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther*. 2008; 25: 831-841.
136. **Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al.** Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865-869.
137. **Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW.** Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 466-467.
138. **Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D.** Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*. 1988; 66: 1182-1183.
139. **Takagi K.** Body temperature in acute stroke. *Stroke* 2002; 33: 2154-2155.
140. **Schwarz S, Hafner H, Aschoff A, Schwab S.** Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 354.
141. **Findlay JM, Grace MG, Weir BK.** Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurgery* 1993; 32: 941-947.
142. **Greenberg DA.** Stem Cells and Stroke Recovery. *Stroke* 2007; 38: 809.
143. **Bliss T, Guzman R, Daadi M, Steinberg GK.** Cell Transplantation Therapy for Stroke. *Stroke* 2007; 38: 817.
144. **Gu Y, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G.** Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets. *Stroke*. 2009; 40: 2241-2243.
145. **Huang FP, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT.** Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg*. 2002; 96: 287-293.
146. **Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Xi G.** Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004; 100: 672-678.
147. **Okauchi M, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G.** Effects of deferoxamine on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in aged rats. *Stroke* 2009; 40: 1858-1863.
148. **Wu J, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G.** Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 2964-2969.
149. **de la Ossa N, Sobrino T, Silva Y, Trueta J, Girona, Spain Milla M, Gomis M, Agulla J, Serena J, Castillo J, Da'valos A.** High serum ferritin levels are associated with poor outcome of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 105.
150. **Lou M, Lieb K, Selim M.** The relationship between hematoma iron content and perihematoma edema: an MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27: 266-271.
151. **Mehdiratta M, Kumar S, Hackney D, Schlaug G, Selim M.** Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008; 39: 1165-1170.
152. **Fernandes HM, Mendelow AD.** Spontaneous intracerebral haemorrhage: a surgical dilemma. *Br J Neurosurg*. 1999; 13: 389-394.
153. **Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Tew J, Duldner J, Huster G.** Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994; 34: 882-887.
154. **Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, Mendelow AD.** Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl*. 2000; 76: 463-466.

155. **Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A, Tuhim S, Schmutzhard E, Pfausler B, Hanley DF.** Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27: 403-410.
156. **Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD; STICH Investigators.** Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2006; 96: 65-68.
157. **Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM.** Experimental intracerebral mass: description of model, intracranial pressure changes and neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1988; 47: 128-137.
158. **Lopez Valdes E, Hernandez Lain A, Calandre L, Grau M, Cabello A, Gomez Escalonilla C.** Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma. *J Neurol Sci.* 2000; 174: 40-46.
159. **Nehls DG, Mendelow DA, Graham DI, Teasdale GM.** Experimental intracerebral hemorrhage: early removal of a spontaneous mass lesion improves late outcome. *Neurosurgery.* 1990; 27: 674-682.
160. **Chambers IR, Banister K, Mendelow AD.** Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2001; 15: 140-141.
161. **Nath FP, Kelly PT, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM.** Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry. *J Neurosurg.* 1987; 66: 555-562.
162. **Nehls DG, Mendelow AD, Graham DI, Sinar EJ, Teasdale GM.** Experimental intracerebral hemorrhage: progression of hemodynamic changes after production of a spontaneous mass lesion. *Neurosurgery.* 1988; 23: 439-444.
163. **Mendelow AD.** Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1993; 24 (12 suppl I): I-115-I-117.
164. **Siddique MS, Fernandes HM, Arene NU, Wooldridge TD, Fenwick JD, Mendelow AD.** Changes in cerebral blood flow as measured by HMPAO SPECT in patients following spontaneous intracerebral haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2000; 76: 517-520.
165. **Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT.** Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg.* 1997; 86: 272-278.
166. **Xi G, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, de Courten Myers GM, Broderick JP, Brott TG, Hoff JT, Muizelaar JP.** Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 2580-2586.
167. **Yang GY, Betz AL, Hoff JT.** The effects of blood or plasma clot on brain edema in the rat with intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1994; 60: 555-557.
168. **Unwin DH, Batjer HH, Greenlee RG Jr.** Management controversy: medical versus surgical therapy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 1992; 3: 533-537.
169. **Ojemann RG.** Spontaneous brain hemorrhage: what treatment should we recommend? *Stroke* 1983; 14: 467.
170. **Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, Mitsuyama F.** Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma: a comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg.* 1984; 61: 1091-1099.
171. **Masdeu JC, Rubino FA.** Management of lobar intracerebral hemorrhage: medical or surgical. *Neurology.* 1984; 34: 381-383.
172. **Brambilla GL, Rodriguez y Baena R, Sangiovanni G, Rainoldi F, Locatelli D.** Spontaneous intracerebral hemorrhage: medical or surgical treatment. *J Neurosurg Sci.* 1983; 27: 95-101.
173. **Hankey GJ, Hon C.** Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 1997; 28: 2126-2132.
174. **Waga S, Yamamoto Y.** Hypertensive putaminal hemorrhage: treatment and results. Is surgical treatment superior to conservative one? *Stroke* 1983; 14: 480-485.
175. **Prasad K, Shrivastava A.** Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000200.
176. **Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J.** Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1990; 72: 195-199.
177. **Kwak R, Kadoya S, Suzuke T.** Factors affecting the prognosis on thalamic hemorrhage. *Stroke* 1983; 14: 493-50.
178. **Volpin L, Cervellini P, Colombo F et al.** Spontaneous intracerebral hematomas: A new proposal about the usefulness and limits of surgical treatment. *Neurosurgery* 15:663-6, 1984.
179. **Juvela S, Heiskanen O, Poranen A et al.** The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment, *J. Neurosurg.* 70: 755-8, 1989.
180. **Zazurlia AR, Driringer MN, Derdeyn CP, Powers W.** Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke,* 1999; 30: 1167-73.

181. **Carvy Nievas MN, Pollath A, Hoellerhage HG.** Influence of preoperative clinical condition and surgical technique on the postoperative result of intracerebral hemorrhage patients. In: Boker D-K, Deinsberger W, Winking M (eds). *Therapeutic concepts in spontaneous intracerebral hemorrhage*. Bierman Verlag GmbH, D-5909, Zulpich, 1997, p. 122-26.
182. **Kaneko M, Tanaka K, Shineda T et al.** Long-term evaluation of ultraearly operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J. Neurosurg*, 1983; 58: 838-42.
183. **McKissock W, Richardson A, Taylor J.** Primary intracerebral haemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961; ii: 221-226.
184. **Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ.** Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Arch Neurol*. 1990; 47: 1103-1106.
185. **Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC.** Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51: 1359-1363.
186. **Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh HS, Tomsick T, Pancioli A, et al.** Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke*. 1999; 30: 1833-1839.
187. **Prasad K, Shrivastava A.** Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
188. **Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD.** Surgery in intracerebral hemorrhage: the uncertainty continues. *Stroke* 2000; 31: 2511-2516.
189. **Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, 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*. Jan 29-Feb 4 2005; 365(9457): 387-97.
190. **Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S.** Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006; 66: 492-501.
191. **Tan SH, Ng PY, Yeo TT, Wong SH, Ong PL, Venketasubramanian N.** Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol*. 2001; 56: 287-292.
192. **Auer LM, Deinnberger W, Neiderkon K et al.** Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a nonrandomised study. *J Neurosurg*. 1989; 70: 530-35.
193. **Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, Sander JW.** Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke* 2009; 4: 11-16.
194. **Halleivi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, Gonzales NR, Illloh K, Noser EA, Grotta JC.** Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology* 2008; 70: 848-852.
195. **Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT.** Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol*. 2003; 60: 15-21
196. **Huttner HB, K[umlaut]ohrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S.** Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *J Neurosurg*. 2006; 105: 412-417.
197. **Itakura T, Komai N, Nadai E, Doi E.** Stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematoma using plasminogen activator. *American Association of Neurological Surgeons, Dallas, TX, May 3-7, 1987.*
198. **Miller DW, Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP.** Stereotactically guided thrombolysis of deep cerebral hemorrhage: preliminary results. *Cleve Clin J Med*. 1993; 60: 321-324.
199. **Montes JM, Wong JH, Fayad PB, Awad IA.** Stereotactic computed tomographic-guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma: protocol and preliminary experience. *Stroke* 2000; 31: 834-840.
200. **Rohde V, Rohde I, Reinges MH, Mayfrank L, Gilsbach JM.** Frameless stereotactically guided catheter placement and fibrinolytic therapy for spontaneous intracerebral hematomas: technical aspects and initial clinical results. *Minim Invasive Neurosurg*. 2000; 43: 9-17.
201. **Rhode V, Rohde I, Thiex R et al.** Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquefied clot after experimental intracerebral hemorrhage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation. *J. Neurosurg*, 2002; 97; 954-62.
202. **Nakao T, Ohkuma H, Ebina K, Suzuki S.** Neuroendoscopic surgery for intracerebral haemorrhage. Comparison with traditional therapies. *Minim Invas Neurosurg*. 2003; 46: 278-83.
203. **Coplin WM, Vinas FC, Agris JM, Buciu R, Michael DB, Diaz FG, Muizelaar JP.** A cohort study of the safety and feasibility of intraventricular urokinase for nonaneurysmal spontaneous intraventricular hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1573-1579.

204. **Naff NJ, Carhuapoma R, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler P, Tuhim S, Hanley D.** Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase. *Stroke* 2000; 31: 841-847.
205. **Lagares A, Putman CM, Ogilvy CS.** Posterior fossa decompression and clot evacuation for fourth ventricle hemorrhage after aneurysmal rupture: case report. *Neurosurgery* 2001; 49: 208-211.
206. **Ajay Bakshi, Asha Bakshi, Ajit Kumar Banerji.** Neuroendoscope-assisted Evacuation of large Intracerebral Hematomas: Introduction of a New Minimally Invasive Technique-Neurosurgical focus 16(6), 2004. American Association of Neurological Surgeons.
207. **Martí-Fàbregas J, Piles S, Guardia E, Martí-Vilalta JL.** Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical data, etiology and outcome. *J Neurol.* 1999; 246: 287-291
208. **Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV.** Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 1996; 75: 177-182.
209. **Kelly PJ, Furie KL, Shafiqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J.** Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84: 968-972.
210. **Schepers VP, Ketelaar M, Visser-Meily AJ, de Groot V, Twisk JW, Lindeman E.** Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients. *J Rehabil Med.* 2008; 40: 487-489.
211. **de Haan RJ, Limburg M, Van der Muelen JHP, Jacobs HM, Aaronson NK.** Quality of life after stroke: impact of stroke type and lesion location. *Stroke* 1995; 26: 402-408.
212. **Hemphill JC 3rd, Farrant M, Neill TA Jr.** Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology* 2009; 73: 1088-1094.
213. **Stroke Unit Trialists' Collaboration.** Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD000197.
214. **Outpatient Service Trialists.** Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
215. **Mara D.** Învățarea mediată. abordări teoretice și practice în „Problematica învățare-evaluare: abordări, studii, cercetări”, (coord. Popescu, Rodica), Editura Psihomedica, Sibiu, 2009.
216. **Mara D.** Strategii didactice în educația incluzivă, Editura Didactică și Pedagogică, București, 2004.
217. **Kopciowski Camerini J.** L'apprendimento mediato. Orientamenti teorici ed esperienze pratiche del metodo Feuerstein, Editura La Scuola, Brescia, 2002.
218. **Vanini P.** Potenziare la mente? Una scommessa possibile: L'apprendimento mediato secondo il metodo Feuerstein, Editura Vannini Editrice, Gussago (Brescia), 2003.
219. **Feuerstein R, Rand J, Rynders JE.** Non accettarmi come sono, Editura Sansoni, Milano, 1995.
220. **Canevaro A.** Pedagogia speciale: la riduzione dell'handicap, Bruno Mondadori, Milano, 1999.
221. **Verza E, Păun E.** Educația integrată a copiilor cu handicap, UNICEF și RENINCO, București, 1998.
222. **Sack M.** “Ecole ordinaire et handicap”. Comment évaluer l'intégration des enfants handicapés mentaux modérés et sévères en classe maternelle?, Centre bruxellois de recherche, de documentation et de formation pédagogique, Bruxelles, 1992.
223. **Vrășmaș T, Daunt P, Mușu I.** Integrarea în comunitate a copiilor cu cerințe educative speciale, Ministerul Învățământului și Reprezentanța UNICEF în România, 1996.
224. **Popoviciu DV, Mitu P.** Reforma norvegiană privind integrarea persoanelor handicapate, în *Revista de Educație Specială*, nr. 2, 1992.
225. **Manolache I.** O inovație în psihopedagogie. Teorie și practica schimbării cognitive, în *Revista de Psihologie*, nr. 4, 1992.
226. **Jaume J.** L'enfant handicapé et le milieu scolaire ordinaire, Université Aix – Provence, 1991.
227. **Neamțu C, Gherguț A.** Psihopedagogie specială, Editura Polirom, Iași, 2000.
228. **Vrășmaș T.** Învățământul integrat și/sau incluziv, Editura Aramis, București, 2001.
229. **Stangvik G.** Modelul de educație și îngrijire bazat pe normalizare: o abordare multi disciplinară și bazată pe comunitate, Simpozionul ”Educație și handicap”, București 1991.
230. **Ungureanu D.** Educația integrată și școala incluzivă, Editura de Vest, Timișoara, 2000.
231. **Păun E.** Bazele sociopedagogice ale educației integrate în „Educația integrată a copiilor cu handicap”, E. Verza, E. Păun, (coord.), UNICEF și RENINCO, București, 1998.
232. **Popovici DV.** Elemente de psihopedagogia integrării, Editura Pro Humanitate, București, 1999.
233. **Verza E.** Bazele psihologice ale educației integrate în „Educația integrată a copiilor cu handicap”, E. Verza, E. Păun, (coord.), UNICEF și RENINCO, București, 1998.
234. **Pratt WK.** “Digital Image Processing”, 3rd ed., Wiley Interscience, NY, 2001.
235. **Russ JC.** “The Image Processing Handbook”, 3rd Edition, CRC Press, Boca Raton, FL, 1999.
236. **Vatavu RD.** “Introducere în procesarea imaginilor”, 2003
www.eed.usv.ro/~vatavu/teaching/club/intro-procesarea-imaginilor.pdf .
237. **Verțan C.** “Prelucrarea și analiza imaginilor”, 1999.

238. **Dzung LP, Xué C, Jerry LP.** “A Survey of Current Methods in Medical Image Segmentation”, Submitted for publications for annual Review of Biomedical Engineering, 1998.
239. **Sahoo PK, Soltani S, and Wong AKC.** “A survey of thresholding techniques”. *Comput. Vis. Graph. Im. Proc.*, 1988.
240. **Li HD, Kallergi M, Clarke LP, Jain VK, and Clark RA.** “Markov random field for tumor detection in digital mammography”, *IEEE T. Med. Imag.*, 14: 565-576, 1995.
241. **Lee C, Hun A, Ketter TA, and Unser M.** “Unsupervised connectivity-based thresholding segmentation of midsagittal brain MR images”, *Comput. Biol. Med.*, 28: 309-338, 1998.
242. **Dubey RB, Hanmandlu M, Gupta SK and Gupta SK.** “Region growing for MRI brain tumor volume analysis”, *Indian Journal of Science and Technology*, Vol. 2 No. 9 (Sep. 2009), 2009.
243. **Dubey RB, Hanmandlu M, Gupta SK and Gupta SK.** “An Advanced Technique for Volumetric Analysis”, *International Journal of Computer Applications*, 2010.
244. **Nandini1 C, Brinal Jason Machado2, Chandan3, Nandkishor Patil4, Padmanabh Aski** “Hybrid Approach for Segmenting Cancerous regions from CT scan Images of Lungs”, Dept of CS&E, Dayananda Sagar College of engineering, Bangalore-78, 2010.
245. **Pohlman S, Powell KA, Obuchowski NA, Chilcote WA, and Grundfest-Broniatowski S.** “Quantitative classification of breast tumores in digitized mammograms”. *Med. Phys.*, 23: 1337-1345, 1996.
246. **Helen L, Bajcsy AR.** “Adaptive Image Segmentation”, University of Pennsylvania Year, 1988.
247. **Pohle R, Toennies KD.** “Segmentation of medical images using adaptive region growing”, 2008.
248. **Kinnard L, Shih-Chung BLo, Wang P, Matthew TF, Chouikha M.** “Automatic segmentation of mammographic masses using fuzzy shadow and maximum-likelihood analysis”, 2002.
249. **Gibbs P, Buckley DL, Blackband SJ, and Horsman A.** “Tumour volume detection from MR images by morphological segmentation”, *Phys. Med. Biol.*, 41: 2437-2446, 1996.
250. **Memon NA, Mirza AM, and Gilani SAM.** “Deficiencies of Lung Segmentation Techniques using CT Scan Images for CAD”, *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 2006.
251. **Bezdek JC, Hall LO, and Clarke LP.** “Review of MR image segmentation techniques using pattern Recognition”, *Med. Phys.*, 20: 1033-1048, 1993.
252. **Kapur T, Grimson WEL, Kikinis R, and Wells WM.** “Enhanced spatial priors for segmentation of magnetic resonance imagery”, In *Proc. 1st Int. Conf. Med. Im. Comput. Comp. Assist. Interven.* (MICCAI98), pages 457-468, 1998.
253. **Lauric A, Frisken S.** “Soft Segmentation of CT Brain Data”, Tufts University, Halligan Hall Room 102, 161 College Ave, Medford MA 02155, USA, 2005.
254. **Coleman GB and Andrews HC.** “Image segmentation by clustering”. *Proc. IEEE*, 5: 773-785, 1979.
255. **Dunn JC.** “A fuzzy relative of the ISODATA process and it’s use in detecting compact well-sparated clusters” *Journal of Cybernetics*, 3: 32-57, 1973.
256. **Bezdek JC, Hall LO, and Clarke LP.** “Review of MR image segmentation techniques using pattern Recognition”, *Med. Phys.*, 20: 1033-1048, 1993.
257. **Liang Z, MacFall JR, and Harrington DP.** “Parameter estimation and tissue segmentation from multispectral MR images”, *IEEE T. Med. Imag.*, 13: 441-449, 1994.
258. **Jain AK and Dubes RC.** “Algorithms for clustering data”, Prentice Hall, 1988.
259. **Hebert TJ.** “Fast iterative segmentation of high resolution medical images”, *IEEE T. Nucl. Sci.*, 44: 1363-1367, 1997.
260. **Goldszal AF, Davatzikos C, Pham DL, Yan MXH, Bryan RN, and Resnick SM.** “An image processing system for qualitative and quantitative volumetric analysis of brain images”, *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22: 827-837, 1998.
261. **Pham DL and Prince JL.** “An adaptive fuzzy c-means algorithm for image segmentation in the presence of intensity inhomogeneities”, *Patt. Rec. Let.*, pages 57-68, 1999.
262. **Utasi T, Zheng-Hua Tan.** “Automatic segmentation on CT scans of human brain, Aalborg University”, Department of Electronic Systems, 2009.
263. **Azadeh YS, Hamid SZ, Zoroofi RA.** “MRSI-Brain tumor characterization using Wavelet and Wavelet packets Feature spaces and Artificial Neural Networks”, *IEEE Transactions on EMBS*, sept. 1-5, 2004.
264. **Clark LW.** “Neural network modeling”, *Phys. Med. Biol.*, 36: 1259-1317, 1991.
265. **Haykin S.** “Neural networks: a comprehensive foundation”, Macmillan College, New York, 1994.
266. **Gelenbe E, Feng Y, and Krishnan KRR.** “Neural network methods for volumetric magnetic resonance imaging of the human brain”, *Proc. IEEE*, 84: 1488-1496, 1996.
267. **Vilarino DL, Brea VM, Cabello D, and Pardo JM.** “Discrete-time CNN for image segmentation by active contours”, *Patt. Rec. Let.*, 19: 721-734, 1998.
268. **Shi Z and He L.** “Application of Neural Networks in Medical Image Processing”, *Proceedings of the Second International Symposium on Networking and Network Security (ISNNS '10) Jinggangshan, P. R. China*, 2-4, April. 2010.

269. **Kass M, Witkin A, and Terzopoulos D.** "Snakes: Active contour models", *Int. J. Comp. Vision*, 1: 321-331, 1988.
270. **Terzopoulos D and Szeliski R.** Tracking with Kalman snakes. In A. Blake and A. Yuille "Active Vision, Artificial Intelligence", pages 3-20. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1992.
271. **Malladi R, Sethian JA, and Vemuri BC.** "Shape modeling with front propagation: A level set Approach", *IEEE T. Patt. Anal. Mach. Intel.*, 17: 158-175, 1995.
272. **Xu C and Prince JL.** "Snakes, shapes, and gradient vector flow", *IEEE T. Im. Process.*, 7: 359-369, 1998.
273. **McInerney T and Terzopoulos D.** "Deformable models in medical image analysis: a survey", *Med. Im. Anal.*, 1: 91-108, 1996.
274. **Jiang C, Zhang X, Huang W, Meinel C.** "Segmentation and Quantification of Brain Tumor", *VECIMS 2004-IEEE International Conference on Virtual Environments, Human-Computer Interfaces, and Measurement Systems* Boston, MD, USA, 12-14 July, 2004.
275. **Couprie M and Bertrand G.** "Topological Grayscale Watershed Transformation", *SPIE Vision Geometry VI Proceedings*, Vol. 3168, 1997.
276. **Brad R.** „Procesarea Imaginilor și Elemente de Computer Vision”, Editura Universității “Lucian Blaga”, Sibiu, 2003.
277. **Bolboacă SD.** “Prelucrarea digitală a imaginilor”, <http://sorana.academicdirect.ro/pages/doc/ImagIII/>, 2009.
278. **Dicom Format**-<http://en.wikipedia.org/wiki/DICOM>, 2011.
279. **Dicom Standards**-<ftp://medical.nema.org/medical/dicom>, 2009.
280. **Dicom Standard Status**-<http://www.dclunie.com/dicom-status/status.html>, 2011.
281. **Harsha T, Amarnath S, Mahesh Reddy S.** “DICOM Image Viewer”, 2011.
282. **Chen Zhen, Li Guoli.** “Application of Hybrid Filter in CT Image Processing Based on Visualization Toolkit” 2010.
283. **Sreedevi M, Jenopaul P.** “Image Enhancement Using Spatial Filtering Technique” <http://www.medwelljournals.com>., 2011.
284. **Ivanovici LM.** “Procesarea Imaginilor”, Editura Universității “Transilvania” Braşov, 2006.
285. **Totir F, Panait A.** ”Extragerea informațiilor din imaginile isar folosind contururi active deformabile”, *Revista ACTTM nr. 2/2005*.
286. **Cohen LD and Cohen I.** “Finite-element methods for active contour models and balloons for 2-D and 3-D images”, *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell.*, vol. 15, Nov. 1993.
287. **Rajeev RA, Sanjay SB, Sharma SK.** “Brain Tumor Detection based on Multi-parameter MRI Image Analysis”, *ICGST-GVIP Journal*, ISSN 1687-398X, Volume (9), Issue (III), 2009.
288. **Jaba E, Grama A.** *Analiza statistică cu SPSS sub Windows*, Ed. Polirom, 2004.
289. **Bera LG.** *Informatică medicală și biostatistică*, Editura ULBS, Sibiu, 2006.
290. **Rebecca G. Knapp, M. Clinton Miller III.** *Clinical epidemiology and biostatistics*, Harwal Publishing Company, Malvern, Pennsylvania, 1992.
291. **Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, Battistini N.** Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995; 26: 1189-1192.
292. **Bae H, Jeong D, Doh J, Lee K, Yun I, Byun B.** Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9: 102-108.
293. **PROGRESS Collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. Sep. 29 2001; 358 (9287): 1033-41.
294. **ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* Dec. 18 2002; 288 (23): 2981-97.
295. **Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* Mar 23 2002; 359 (9311): 995-1003.
296. **Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al.** Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* Jun. 2005; 36 (6): 1218-26.
297. **Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, et al.** Body Mass Index and Etiology of Intracerebral Hemorrhage *Stroke*. 2011; 42: 2526-2530.