

# Nicht traumatische intrazerebrale Blutungen

## Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie und Ursachen

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS)  
und Schweizerische Herzstiftung (SHS)<sup>1</sup>

Die nicht traumatische intrazerebrale Blutung wird als spontaner Austritt von Blut aus einem Gefäss mit Bildung eines fokalen Blutkoagels (Hämatom) im Hirnparenchym definiert. Die klinische Symptomatik hängt von der Lokalisation und der Grösse des Hämatoms ab. Typischerweise äussert sich eine spontane Hirnblutung durch akute Kopfschmerzen und rasch progrediente fokale neurologische Ausfälle. Bei grossen Blutungen kommt es zu einer schnellen Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma. Die Ursachen der nicht traumatischen Hirnblutungen sind multipel und wechseln mit dem Alter der Patienten. Während bei jüngeren Patienten die Blutung meist durch eine vaskuläre Missbildung wie ein Aneurysma oder eine arteriovenöse Malformation verursacht wird, spielt im höheren Alter die chronische arterielle Hypertonie die Hauptrolle. Die Diagnose wird primär mit einer notfallmässigen Computertomographie des Schädels gestellt. Weitere Abklärungen wie Schädel-MRI und Angiographie dienen zur Eruiierung der Blutungsquelle. Aufgrund der Vielfalt der möglichen Ursachen und der klinischen Manifestationen sind die therapeutischen Massnahmen individuell zu treffen. Bei Patienten mit in den Basalganglien, Thalamus oder Hirnstamm gelegenen Hirnblutungen zielt die Behandlung primär darauf ab, die Homöostase aufrechtzuerhalten und das Begleitödem zu vermindern. Bei grossen, oberflächlich gelegenen Blutungen mit Einklemmungsgefahr kommt eine chirurgische Ausräumung des Hämatoms als lebensrettende Massnahme in Frage.

### Epidemiologie

Spontane intrazerebrale Blutungen sind mindestens zweimal häufiger als Subarachnoidalblutungen und machen etwa 10–12% aller Schlaganfälle aus [1]. Die

### Lernziele

1. Erkennung der spontanen Hirnblutung als Symptom einer zugrundeliegenden Krankheit
2. Kenntnis der wichtigsten Ursachen, vor allem der arteriellen Hypertonie
3. Korrelierung der klinischen Syndrome mit den typischen Lokalisationen
4. Indikation zu den diagnostischen Untersuchungen
5. Prinzipien der medizinischen und der neurochirurgischen Therapie

Inzidenz ist variabel je nach Region und Alter. In Nordamerika wird die globale Inzidenz auf 12 bis 15/100 000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Afroamerikaner sind häufiger betroffen als Patienten kaukasischer Herkunft. In anderen Ländern wie Australien, Japan oder China wird eine höhere jährliche Inzidenz von 20 bis 35/100 000 Einwohner beobachtet [2]. Die Inzidenz ist mit weniger als 2/100 000 Einwohner pro Jahr vor dem 45. Lebensjahr relativ tief. Sie nimmt ab einem Alter von 45 Jahren kontinuierlich zu und erreicht 350/100 000 Einwohner pro Jahr bei Patienten über 80 Jahren. Damit ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen intrazerebralen Blutung im hohen Alter um etwa 25mal höher als in der gesamten Bevölkerung [3]. In den 60er bis 80er Jahren wurde eine Regredienz sowohl der spontanen Hirnblutungen als auch der ischämischen Hirnschläge beobachtet. Möglicherweise ist eine bessere Behandlung der arteriellen Hypertonie als Hauptrisikofaktor hierfür verantwortlich [4, 5]. Im Durchschnitt ereignen sich spontane Hirnblutungen etwa 10 Jahre früher als ischämische Schlaganfälle, mit einem Altersgipfel von 56 Jahren. Frauen und Männer sind ungefähr gleich häufig betroffen, auch wenn in einigen Studien die Frauen, in anderen wiederum die Männer leicht überwiegen.

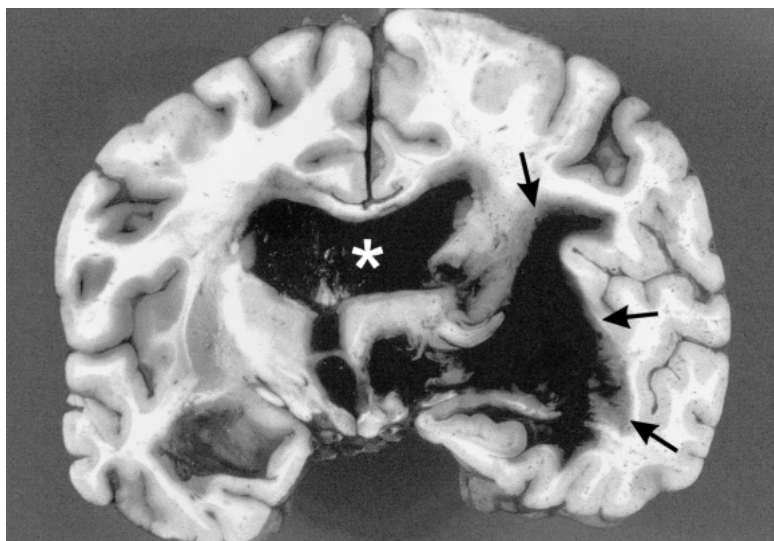
<sup>1</sup> Folgende Personen haben einen grösseren oder kleineren Beitrag zur Erstellung der Fachartikel beigetragen, und dies, ohne irgendwelche finanzielle Entschädigung zu erhalten:

M. Arnold, Bern; A. Barth, Bern (Redaktor dieses Artikels); C. Bassetti, Bern; R. Baumgartner, Zürich; S. Beer, Valens; J. Bogousslavsky, Lausanne; A. Carota, Lausanne; A. Carruzo, Lausanne; G. Devuyst, Lausanne; A. Dupont, Basel; S. Engelter, Basel; P. Erne, Luzern; F. Fluri, Basel; R. Guzman, Bern; S. Heffet, Genève; H.J. Hungerbühler, Aarau; HG. Imhof, Zürich; E. Keller, Zürich; H. Keller, Zürich; J. Kesselring, Valens; J. Le Floch-Rohr, Genève; K. Lövblad, Bern; Ph. Lyrer, Basel; F. Mahler, Bern; A. Marx, Lugano; H. Mattle, Bern; B. Meier, Bern; R. Mordasini, Bern; M. Mosso, Zürich; F. Müller, Scherzingen; S. Osswald, Basel; M. Reichhart, Lausanne; L. Remonda, Bern; D. Rüfenacht, Genève; W. Rutishauser, Genève; R. Sztajzl, Genève; L. Regli, Lausanne; J. Rem, Basel; A. Rivoir, Bern; G. Schroth, Bern; C. Städler, Lugano; P. Stierli, Aarau; M. Sturzenegger, Bern; B. Tettgenborn, St. Gallen; C. Tosi, Lugano; B. Weder, St. Gallen; S. Windecker, Bern.

Korrespondenz:  
Dr. med. Alain Barth  
Neurochirurgische Klinik  
Universität Bern  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
Tel. 031 632 24 86  
Fax 031 382 24 14  
E-mail alain.barth@insel.ch

**Abbildung 1**

Pathologie-Präparat einer massiven intrazerebralen Blutung im linken Stammganglienbereich (Pfeile) mit Ventrikeleinbruch (Sternchen), Mittellinienverlagerung und Hirnstamm-einklemmung.



**Pathophysiologie**

Bei einer akuten intrazerebralen Blutung entsteht der initiale Schaden durch direkte Zerstörung und Verdrängung des umliegenden Hirnparenchyms (Abb. 1). Das Volumen und die Lokalisation der Blutung bestimmen das Ausmass und den Typ des initialen Schadens. Das Blut breitet sich typischerweise zwischen den Nervenfaserversträngen der weissen Hirnsubstanz im Marklager aus und folgt dabei dem geringsten Widerstand zum wachsenden Hämatom. Nach

der initialen Blutung können verschiedene pathologische Vorgänge zu weiteren Hirnschäden führen. Es kann zu einer Hirnherniation kommen, entweder durch eine Massenverschiebung des Gehirns oder durch einen Liquorstau mit steigendem Hirndruck. Der Hirnstamm wird dabei auf Höhe des Tentoriumschlitzes oder des Foramen magnum eingeklemmt, wodurch ein rascher Hirntod eintreten kann. In etwa 20–25% der Fälle erleidet der Patient eine Nachblutung, die eine Zunahme der Raumforderung und der Hirnparenchymläsion zur Folge hat [6–9]. Zusätzlich zum Masseneffekt des Hämatoms tragen weitere Faktoren wie Dysautoregulation, Bluthirnschrankenstörung und Hirnödem zu einer lokalen Minderdurchblutung bei, die zur Ischämie und Infarzierung des umliegenden Gehirns führen kann [10].

Die vollständige Resorption des Hämatoms verläuft über eine Zeitspanne von mehreren Wochen bis Monaten. Der Abbau des nekrotischen Hirngewebes erfolgt durch Makrophagen, die sich mit Hämosiderin füllen und noch über längere Zeit in der Narbe verstreut nachweisbar sind. An der Stelle des Hämatoms bildet sich durch Resorptionsvorgänge eine Höhle, die schliesslich bis zu einem schmalen Spalt im Hirnmark umgebaut wird. Die Wände der residuellen Hämatomhöhle sind wegen der Blutabbauprodukte goldgelblich gefärbt und bergen ein epileptogenes Potential in sich.

**Ursachen**

Die Ursachen der nicht traumatischen Hirnblutungen sind vielfältig und oft multifaktoriell (Tab. 1). Als Hauptrisikofaktor wurde die *chronische arterielle Hypertonie* früh erkannt. Ihre Inzidenz bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung reicht von 50 bis 90%, auch wenn zusätzliche potentielle Ursachen in einem nicht unbedeutenden Teil der Fälle (bis 40%) gefunden werden. Es wird geschätzt, dass etwa 2/3 aller spontanen Hirnblutungen als direkte Konsequenz der arteriellen Hypertonie erfolgen [11]. Bei alten Patienten steigt dieses Verhältnis sogar bis über 90%. Das Hirnblutungsrisiko zeigt eine positive Korrelation mit dem Schweregrad der Hypertonie und ist umso grösser, wenn die Hypertonie unbehandelt oder schwer einstellbar ist [12]. Im Moment des Schlaganfalls zeigen Patienten mit einer intrazerebralen Blutung typischerweise höhere Blutdruckwerte und eine höhere Inzidenz an Linksherzhypertrophie (ein Merkmal der chronischen Hypertonie) im Vergleich zu Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt. Eine Vorgeschichte mit mehr oder weniger gut eingestelltem, bekannter Hypertonie hilft, einen posthämorrhagisch reaktiv erhöhten Blutdruck von einer chronisch-hypertensiven Krankheit zu unterscheiden. Das Putamen, der Thalamus, das Kleinhirn und der Hirnstamm sind die Hauptlokalisationen der Hypertonieblutungen. Es wird geschätzt, dass die arterielle Hypertonie für mindestens 50–70% der spontanen Blutungen in diesen tief gelegenen Hirnarealen verantwortlich ist. Im Vergleich verursacht die Hyperto-

**Tabelle 1**

Ursachen von spontanen, nicht traumatischen Hirnblutungen.

|       |   |
|-------|---|
| I.    | Chronische arterielle Hypertonie  |
| II.   | Vaskuläre Anomalien<br>– Aneurysma<br>– arteriovenöse Malformation<br>– kavernoöses Angiom  |
| III.  | Hämorrhagischer Infarkt, Blutung in einen Infarkt   |
| IV.   | Venen- und Sinusthrombosen  |
| V.    | Zerebrale Amyloidangiopathie  |
| VI.   | Vaskulitis, Arteriitis  |
| VII.  | Koagulopathien<br>– Blutdyskrasien (Thrombozytopenie, Hämophilie)<br>– Medikamente (Vitamin-K-Antagonisten, Heparin, Thrombozytenaggregationshemmer, Fibrinolytika) |
| VIII. | Neoplasien<br>– primäre oder sekundäre Hirntumoren<br>– Leukämie  |
| IX.   | Alkohol- und Drogenabusus (Kokain, Amphetamin, ...)   |

nie nur 15–20% aller lobären subkortikalen Blutungen, auch wenn sie die Hauptätiologie bei alten Patienten in dieser Lokalisation bleibt [13]. Eine chronische Hypertonie beschleunigt bekanntermassen den Prozess der Arteriosklerose in den grossen Arterien und der Arteriolosklerose in den kleinen Hirngefässen. In kleinen perforanten Enderterien wie den lentikulo-striatalen oder thalamischen Arterien erfolgt eine Degeneration der Muscularis media und der Elastica (Lipohyalinose, Fibrinohyalinose, fibrinoide Nekrose) mit Bildung von Mikroaneurysmen (Charcot-Bouchard), die vermutlich bei Blutdruckschwankungen rupturieren und zum Austritt von Blut ins Hirnparenchym führen können.

*Intrakranielle Gefässmissbildungen und Aneurysmen* sind eine wichtige Ursache intrazerebraler Blutungen, weil sie oft jüngere Patienten treffen und – falls rechtzeitig entdeckt – vor Auftreten einer Blutung therapierbar sind. Bis zu 10% rupturierter Aneurysmen bluten in das Hirnparenchym, meistens im Bereich der sylvischen Fissur bei Mediabifurkationsaneurysmen und im fronto-basalen Bereich bei Aneurysmen der Arteria communicans anterior. Eine gleichzeitige Subarachnoidalblutung ist in diesen Fällen meistens nachweisbar. Vaskuläre Missbildungen wie arteriovenöse Malformationen und kavernöse Angiome sind verantwortlich für etwa 4–5% aller spontanen Hirnblutungen. Die Lokalisation der Blutung ist hauptsächlich lobär. Kavernome können jedoch auch in tief gelegenen Hirnarealen wie im Pons oder Thalamus vorkommen. Bei Patienten mit unauffälliger Angiographie sollte deswegen immer ein Verlaufs-MRI zum Ausschluss eines Kavernoms durchgeführt werden.

Bei einem ischämischen Hirninfarkt besteht das Risiko einer *Blutung im infarzierten Areal*, wahrscheinlich durch Nekrose der Gefässwände und unkontrollierte Revaskularisation des ischämischen Gebietes. Im Schädel-CT erscheint der hämorrhagische Infarkt heterogen mit hypo- und hyperdensen Zonen. Wenn der Infarkt oberflächlich gelegen ist, verteilt sich die Blutung typischerweise in den Hirngyri unter Erhaltung der pialen Grenzen. Venöse hämorrhagische Infarkte können sich bei Sinus- und Venenthrombosen ereignen, wobei die Blutung oft multifokal in der Nähe des betroffenen Sinus erscheint. Die Erkennung des ischämischen Mechanismus als Ursache der Blutung ist wichtig, um eine adäquate Therapie zu beginnen und ein Rezidiv des Infarktes zu vermeiden [14].

Bei der *zerebralen Amyloidangiopathie* werden abnorme Ablagerungen des Beta-Amyloidproteins in der Media und Adventitia von kleinen und mittelgrossen Arterien der Leptomeningen und der Hirnrinde nachgewiesen. Die Gefässe der Stammganglien und des Thalamus, wo sich die meisten Hypertonieblutungen ereignen, sind hiervon verschont. Die zerebrale Amyloidangiopathie tritt unabhängig von der systemischen Amyloidose vor allem bei älteren Menschen auf. In Autopsiestudien wurde sie bei 7% der Patienten im 7. Jahrzehnt und bei mehr als 60% der Patienten älter als 90 Jahre gefunden. Neben der spo-

radischen, altersbedingten Form der Krankheit wird eine seltenere, familiär gehäufte Variante beschrieben. Abnorme Amyloidablagerungen sind auch in den Gehirnen von Patienten mit neurodegenerativen Krankheiten oder Prion-Enzephalopathien nachweisbar. Die kleinen oberflächlichen Arteriolen sind durch die Amyloidanhäufung geschwächt und können spontan platzen. Intrazerebrale Blutungen werden auch durch leichte Traumen oder nach einer kleinen Operation wie eine stereotaktische Biopsie oder eine Ventrikulostomie ausgelöst. Wegen der gestörten Hämostase sind rezidivierende oder gleichzeitig an zwei Orten auftretende Blutungen häufig [15]. Aufgrund der oberflächlichen Lokalisation der befallenen Arterien sind amyloidbedingte Hirnblutungen typischerweise kortiko-subkortikal gelegen, mit möglicher Einblutung in den Subdural- oder Subarachnoidalraum. Am meisten sind der okzipitale oder der parietale Lappen betroffen.

Bei *Vaskulitiden* wird eine Zerstörung der Gefässe durch entzündlich-nekrotische Veränderungen als Ursache der Hirnblutung angenommen. Die Gefässwand wird durch Immunkomplexe und Komplementaktivierung oder durch eine granulomatöse Lymphozyteninfiltration befallen, was zu einer spontanen Ruptur führen kann [16]. Alle Hirngefässe, von den grossen basalen Arterien bis hin zu mikroskopischen Arteriolen und Venen, können bei den verschiedenen Varianten dieser Krankheitsgruppe betroffen sein. Die Verteilung und die Morphologie des intrakraniellen Hämatoms sind unspezifisch. Die zerebrale Angiographie bleibt unauffällig in 20–30% der Fälle [17]. Der Verdacht auf zerebrale Vaskulitis fällt leichter, wenn weitere Organe wie Niere, Lunge oder Magen-Darmtrakt mitbetroffen sind. Die definitive Diagnose erfolgt jedoch erst durch histopathologische Untersuchung einer Gefässprobe.

Es wird geschätzt, dass *medikamentös bedingte Koagulopathien* für etwa 8% aller intrazerebralen Blutungen verantwortlich sind [18]. Die meisten Patienten werden mit Heparin oder Coumarin-Derivaten antikoaguliert, wobei das Blutungsrisiko mit dem Grad der Blutverdünnung steigt [19]. Bei oraler Antikoagulation beträgt das absolute Risiko 0,3% bis 1,7% pro Jahr und hängt von der Grundkrankheit und der Indikation zur Antikoagulation ab. Bei prophylaktischer Thrombozytenaggregationshemmung ist das spontane Hirnblutungsrisiko zwar nicht null, jedoch extrem klein. Eine zunehmende Ursache intrazerebraler Blutungen stellt die thrombolytische Therapie bei Myokardinfarkt oder ischämischem Hirnschlag dar. Das Hirnblutungsrisiko nach Thrombolyse wegen Myokardinfarkt beträgt 0,27–1,7%, wobei vor allem ältere Patienten mit nachgewiesenen ischämischen Hirnläsionen gefährdet sind [20]. Bei intravenöser t-PA-Lyse wegen Hirninfarkt ist das absolute Risiko einer sekundären Hirnblutung um 6% erhöht [21]. Die meisten Hämatome entwickeln sich durch eine Blutung in den Infarkt selber. Patienten mit schweren neurologischen Defiziten und Hirnödemen sind besonders gefährdet. Das Nachblutungsrisiko nach intraarterieller Lyse ist vermutlich kleiner

als nach intravenöser Lyse. Neben medikamentös bedingten Koagulopathien sind kongenitale und erworbene Anomalien der Blutgerinnung wie die Hämophilie, die idiopathische thrombozytopenische Purpura oder die disseminierte intravasale Koagulation bekannte, wenn auch seltene Ursachen spontaner Hirnblutungen.

Bei etwa 5–10% aller nicht traumatischen, intrazerebralen Blutungen wird ein Tumor als Ursache nachgewiesen. Dabei handelt es sich in der grossen Mehrheit um Metastasen oder bösartige hirneigene Tumoren wie Glioblastome. Blutungen in benignen Hirntumoren sind sehr selten. Die am häufigsten blutenden Tumoren sind Melanometastasen, gefolgt von metastasierenden Bronchuskarzinomen, Choriokarzinomen und Nierenzellkarzinomen. Eine Blutung in einen Tumor ist ein seltenes Ereignis, das schätzungsweise nur bei 1% aller intrakraniellen Neoplasien vorkommt [10]. Pathophysiologisch ist die Blutungsneigung durch strukturelle Anomalien der Tumorgefässe, durch tumoröse Infiltration der Gefässwand und durch tumorbedingte Störungen der Blutgerinnung erhöht. Eine Tumorblutung sollte bei allen Patienten mit atypischer Hämatomlokalisierung, ausgeprägtem perifokalem Ödem oder vorbekanntem Krebsleiden ausgeschlossen werden. Wenn die initiale MR-Untersuchung negativ ausfällt, ist eine Verlaufskontrolle nach 2 bis 3 Monaten, besonders bei lobären subkortikalen Blutungen, indiziert.

Eine Reihe von Drogen wie «Crack»-Kokain, Kokain und Amphetamine sind bekannte Risikofaktoren für spontane Hirnblutungen, besonders bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Als Hauptpathogenese wird ein akuter Blutdruckanstieg nach der Drogeneinnahme angenommen. Sehr oft liegt jedoch eine andere vaskuläre Läsion wie ein Aneurysma oder eine arteriovenöse Malformation der Blutung zugrunde [22]. Gewisse Drogen wie Heroin, Metamphetamin und Ephedrin sind mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Vaskulitis verbunden und können zu spontanen intrazerebralen Blutungen führen. Bei intravenösem Drogenabusus können sich sogenannte mykotische Aneurysmen als Folge einer akuten bakteriellen Endokarditis bilden und spontan platzen. Bei chronischem Alkoholabusus ist oft die Blutgerinnung durch Leberzirrhose und Hypersplenismus abnormal und das Risiko einer spontanen Hirnblutung erhöht.

Mit dem Alter wandelt sich das Spektrum der pathogenetischen Faktoren. Bei Kindern finden sich als häufigste Ursachen arteriovenöse Missbildungen, Aneurysmen und hämatologische Erkrankungen wie Leukämien. Bei jüngeren Erwachsenen kommen zusätzlich ein Drogenabusus, eine Alkoholintoxikation und auch die arterielle Hypertonie als Ätiologie der Blutung in Betracht [23]. Im mittleren und höheren Lebensalter ist die essentielle arterielle Hypertonie die häufigste Ursache, gefolgt von der zerebralen Amyloidangiopathie, blutenden Tumoren und medikamentös bedingten Koagulopathien.

La version française suivra

## Literatur

- Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 2000;19:419–38.
- Anderson CS, Chakera TMH, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Spectrum of primary intracerebral hemorrhage in Perth, Western Australia, 1989–90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:936–40.
- Brott T, Thaling K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986;17:1078–83.
- Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: A population study. *Ann Neurol* 1979;5:367–73.
- Schuetz H, Dommer T, Boedeker RH, Damian M, Krack P, Dorndorf W. Changing pattern of brain hemorrhage during 12 years of computed axial tomography. *Stroke* 1992;23:653–6.
- Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996;27:1783–7.
- Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997;28:2370–5.
- Brott TG, Broderick JP, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1–5.
- Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1160–6.
- Hamilton MG, Zabramski JM. Intracerebral hematomas. In: Carter LP, Spetzler RF, Hamilton MG, Hrsg. *Neurovascular surgery*. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1995. S. 477–96.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:188–91.
- Lin CH, Shimizu Y, Kato H, Robertson TL, Furukawa H, Kodama K, et al. Cerebrovascular diseases in a fixed population of Hiroshima and Nagasaki, with special reference to relationship between type and risk factors. *Stroke* 1984;15:653–60.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly: the undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993;24:49–51.
- Bogousslavsky J, Regli F, Uske A, Maeder P. Early spontaneous hematoma in cerebral infarct: Is primary cerebral hemorrhage overdiagnosed? *Neurology* 1991;41:837–40.
- Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, Villemure JG, Pokrupa R. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991;29:712–8.
- Cohen BA, Biller J. Hemorrhagic stroke due to cerebral vasculitis and the role of immunosuppressive therapy. *Neuro-surg Clin North Am* 1992;3:611–24.
- Younger DS, Hays AP, Brust JC, Rowland LP. Granulomatous angiitis of the brain. An inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch Neurol* 1988;45:514–8.
- DelZoppo GJ, Mori E. Hematologic causes of intracerebral hemorrhage and their treatment. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3:637–58.
- Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471–77.
- Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, Granger CB, Mahaffey KW, Weisenberger J, et al. Thrombolysis-related intracranial hemorrhage: a radiographic analysis of 244 cases from the GUSTO-1 trial with clinical correlation. *Stroke* 1998;29:563–9.
- The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109–18.
- Green RM, Kelly KM, Gabrielsen T, Levine SR, Vanderzant C. Multiple intracerebral hemorrhages after smoking “crack” cocaine. *Stroke* 1990;21:957–62.
- Toffel GJ, Biller J, Adams HP. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol* 1987;44:483–5.