



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DETER-  
MINANTI L'OUTCOME  
CLINICO NEI PAZIENTI OPERATI PER  
EMORRAGIA CEREBRALE SPONTANEA**

**ANALYSIS OF PREDICTIVE FACTORS FOR  
CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS UNDER-  
GOING SURGICAL TREATMENT FOR SPON-  
TANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE**

**Relatore: Prof. Mauro  
Dobran**

**Tesi di Laurea di:  
Lery Antognoli**

**Correlatore: Prof. Marco  
Bartolini**

Anno Accademico: 2025/2026



## INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>Capitolo Uno: Emorragie intracraniche.....</b>	<b>6</b>
<b>Capitolo Due: Emorragie cerebrali lobarì.....</b>	<b>7</b>
2.1 Anatomia della vascolarizzazione encefalica .....	7
2.2 Fisiopatologia dell'emorragia .....	8
2.3 Epidemiologia .....	13
2.4 Fattori di Rischio .....	14
2.5 Classificazioni .....	18
2.6 Presentazione clinica e diagnosi .....	21
2.7 Trattamento .....	27
2.7.1 Trattamento medico .....	27
2.7.2 Trattamento chirurgico .....	32
2.8 Prognosi e follow up .....	41
2.9 Conclusioni .....	45
<b>Capitolo Tre: Oggetto e scopo dello studio.....</b>	<b>46</b>
3.1 Materiali e metodi .....	46
3.2 Materiale clinico .....	46
3.3 Materiale neuroradiologico .....	47
3.4 Analisi Statistica .....	48
<b>Capitolo Quattro: Risultati.....</b>	<b>48</b>
4.1 Materiale clinico .....	48
4.2 Materiale neuroradiologico .....	50
4.3 Analisi statistica .....	51

<b>Capitolo Cinque: Discussione .....</b>	<b>55</b>
<b>Capitolo Sei: Conclusioni.....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>58</b>

## INTRODUZIONE

L'emorragia intracerebrale (ICH – Intracerebral Hemorrhage) rappresenta ancora oggi una delle patologie più invalidanti e pericolose per la vita, rilevante soprattutto per la mancanza di uno specifico approccio terapeutico e di prevenzione, nonostante moltissimi lavori siano ancora in corso.

Statisticamente parlando sono stati piccoli i progressi fatti negli ultimi decenni per abbattere le percentuali di incidenza e di mortalità in seguito a un evento emorragico.

Alle stime dei lavori più recenti l'evento di ICH interessa oggi diversi milioni di persone ogni anno (3.4 milioni secondo stime riportate dall'ESO), provocandone la morte della maggior parte [1].

L'impatto clinico che questa patologia comporta è dunque notevole non solo per la mancanza di conoscenza, prevedibilità e prevenzione, ma anche per la scarsa possibilità di poter approfondire meglio l'evoluzione post evento e studiarne l'eventuale recupero.

L'esigenza di questo studio nasce dalla necessità di approfondire il più possibile una patologia di questa natura al fine di poter conoscere meglio le cause e i meccanismi alla base dei processi fisiopatologici che portano all'insorgenza del fenomeno emorragico cerebrale, l'impatto, la presentazione clinica e le conseguenze che influenzano la qualità della vita dei pazienti. Questa è la linea finora adottata da altri lavori internazionali, la quale si è rivelata utile a porre l'attenzione su una patologia invalidante e frequente, aiutando a creare strumenti sottoposti alla continua revisione e aggiornamento, rappresentano la strategia clinica di risposta più efficiente ad oggi presentata.

Studiare l'evento clinico analizzando la casistica aggiornata, esponendo e collegando il più possibile i risultati riscontrati è l'obiettivo finale di questa analisi, cercando di rafforzare la visibilità, la riflessione e in futuro la possibilità di un'aggiunta alle strategie di prevenzione e trattamento di un quadro clinico di tale portata.

## Capitolo Uno: Emorragie intracraniche

I sanguinamenti cerebrali, noti anche come emorragie intracraniche, rappresentano un quadro clinico di emergenza medica alla cui origine abbiamo la rottura di vasi sanguigni nel cranio, con effetti variabili in base alla localizzazione. La tipizzazione più generale riguarda il coinvolgimento del parenchima cerebrale distinguendo gli eventi intra-assiali dagli extra-assiali.

I sanguinamenti extra-assiali comprendono:

- **l'ematoma epidurale**, ovvero la presenza di sangue tra le ossa della teca cranica e la meninge più esterna, la dura madre, tipicamente su base traumatica,
- **l'ematoma sub-durale**, tra dura madre e aracnoide,
- **l'emorragia sub-aracnoidea (ESA)** tra aracnoide e pia madre.

I sanguinamenti intra-assiali, quindi all'interno del tessuto neuronale, comprendono l'emorragia **intra-parenchimale** e l'**emorragia intraventricolare**, quest'ultima spesso come evento secondario che va a coinvolgere i ventricoli cerebrali.

I termini usati in letteratura distinguono quelle che sono comunemente dette spontanee da quelle di origine traumatica e quelle su base di una malformazione vascolare.

Gli eventi emorragici all'interno del parenchima nervoso possono essere ulteriormente divisi in emorragie intracerebrali **lobari**, dette spontanee e comunemente conosciute con la sigla ICH per distinguerle da quelle **profonde**, che interessano i nuclei della base o il talamo. Tra i fattori di rischio identificati cinque sono stati classificati come i più impattanti nella disabilità età-correlata e sono: elevata pressione sistolica sanguigna, elevato body-mass-index (BMI), inquinamento ambientale (particolato), alterazioni dei livelli di glucosio plasmatici e fumo.

Tuttavia, tali fattori di rischio incidono in maniera differente a livello globale a seconda del territorio esaminato. [1]

La distinzione in base alla sede anatomica e all'eziologia è importante per l'influenza che riflette nel trattamento, nel timing e nelle procedure da attuare per il management ma soprattutto nella prevenzione e gestione di recidive e possibili correlazioni con altre condizioni cliniche. Il termine spontanea riferito a un evento emorragico vale la distinzione eziologica in quanto queste emorragie particolari non derivano da condizioni

traumatiche e patologiche sottostanti, ma non escludono patologie predisponenti che spesso in maniera subclinica incidono nell'affermarsi dei sanguinamenti in quantità ancora da chiarire.

## **Capitolo Due: Emorragie cerebrali lobar**

L'emorragia intracerebrale (ICH) viene descritta dalla European Stroke Organization (ESO) come un sanguinamento lobare non traumatico (che può estendersi ai ventricoli cerebrali) probabilmente su base di un'alterazione microvascolare subclinica in assenza di reperti macro-vascolari identificabili o cause neoplastiche, infettive/infiammatorie o emodinamiche [1].

### **2.1 Anatomia della vascolarizzazione encefalica**

L'encefalo costituisce la porzione del sistema nervoso centrale più rostrale, distinto in tre componenti che sono cervello, tronco encefalico e cervelletto; presenta i due emisferi collegati a livello del corpo calloso e una superficie caratterizzata da solchi e circonvoluzioni.

Dal punto di vista funzionale, la corteccia cerebrale è organizzata in lobi: frontale, parietale, temporale e occipitale, ciascuno con specifiche funzioni motorie, sensitive e cognitive. Nella parte più profonda della sostanza bianca, così chiamata la porzione principalmente composta da fibre mieliniche, troviamo agglomerati neuronali noti come nuclei della base insieme al talamo, principale componente del diencefalo, più frequentemente coinvolti nelle emorragie intracerebrali di origine ipertensiva.

Il tronco encefalico viene invece suddiviso in mesencefalo, ponte e bulbo, e rappresenta una struttura fondamentale per il controllo delle funzioni vitali, mentre il cervelletto è implicato nella coordinazione motoria e nell'equilibrio.

Questa organizzazione anatomica è di rilevante importanza clinica, poiché la localizzazione dell'emorragia cerebrale influisce in modo significativo sulla presentazione clinica e sulla prognosi.

L'encefalo viene irrorato dalle diramazioni carotidiche regolando il flusso attraverso un continuo adattamento al metabolismo neuronale. Le carotidi nascono direttamente dall'arco aortico a sinistra e attraverso il tronco brachiocefalico a destra per risalire il

collo e portarsi all'interno del cranio dopo la biforcazione, generalmente a livello della quarta vertebra cervicale, da cui originano l'arteria carotide esterna (ACE) e l'arteria carotide interna (ACI) [9]

L'ACI rappresenta il principale apporto ematico encefalico penetrando nel canale carotideo della rocca petrosa del temporale senza dare rami collaterali.

Il decorso intracranico è di notevole importanza chirurgica per l'andamento tortuoso interessato nelle condizioni cliniche a eziologia traumatica.

I rami terminali della carotide interna sono l'arteria cerebrale media (ACM) e l'arteria cerebrale anteriore (ACA), costituenti principali del circolo anastomotico alla base dell'encefalo denominato circolo, o poligono, di Willis.

L'Arteria carotide esterna prosegue sulla superficie dell'osso temporale dividendosi a livello della ghiandola parotide nei suoi rami terminali, le arterie temporale superficiale e mascellare.[9]

L'ACA irrorava prevalentemente le porzioni medial dei lobi frontale e parietale, mentre l'ACM irrorava maggiormente le porzioni laterali degli emisferi cerebrali. Particolare interesse nel contesto di emorragie intracerebrali riceve l'ACM poiché da essa originano le arterie perforanti profonde, dette perforanti come le arterie lenticolo-striate, frequentemente coinvolte nei sanguinamenti ipertensivi noti come emorragie lacunari.

Il Circolo, o poligono, di Willis è la rete vascolare costituita da due principali circuiti distinti nell'anastomosi anteriore, data dall'unione delle arterie cerebrali anteriori tramite la comunicante anteriore, e l'anastomosi posteriore data dall'unione tra la carotide interna e il sistema vertebro-basilare, proveniente dalla succlavia, tramite le comunicanti posteriori.

La particolare conformazione del circolo di Willis consente un'ampia possibilità di compenso qualora il flusso di una delle sue componenti dovesse subire un'alterazione, nonostante presenti un'ampia variabilità anatomica [9] caratteristica che riflette la variabilità di presentazione clinica delle patologie cerebrovascolari.

## **2.2 Fisiopatologia dell'emorragia**

Morgagni nel 1761 descrisse la rottura di un vaso e conseguente fuoriuscita del contenuto ematico come causa di ICH. Nel ventesimo secolo Gower e Osler descrissero le sedi più frequenti di emorragia analizzandone gli aspetti clinici e patologici.

Aring e Merritt hanno pubblicato, analizzando 245 casi presso il Boston City Hospital, le caratteristiche che rendevano lo stroke emorragico una entità estremamente letale in un'era in cui non esisteva la possibilità di indagine tramite Tomografia Computerizzata (TC).

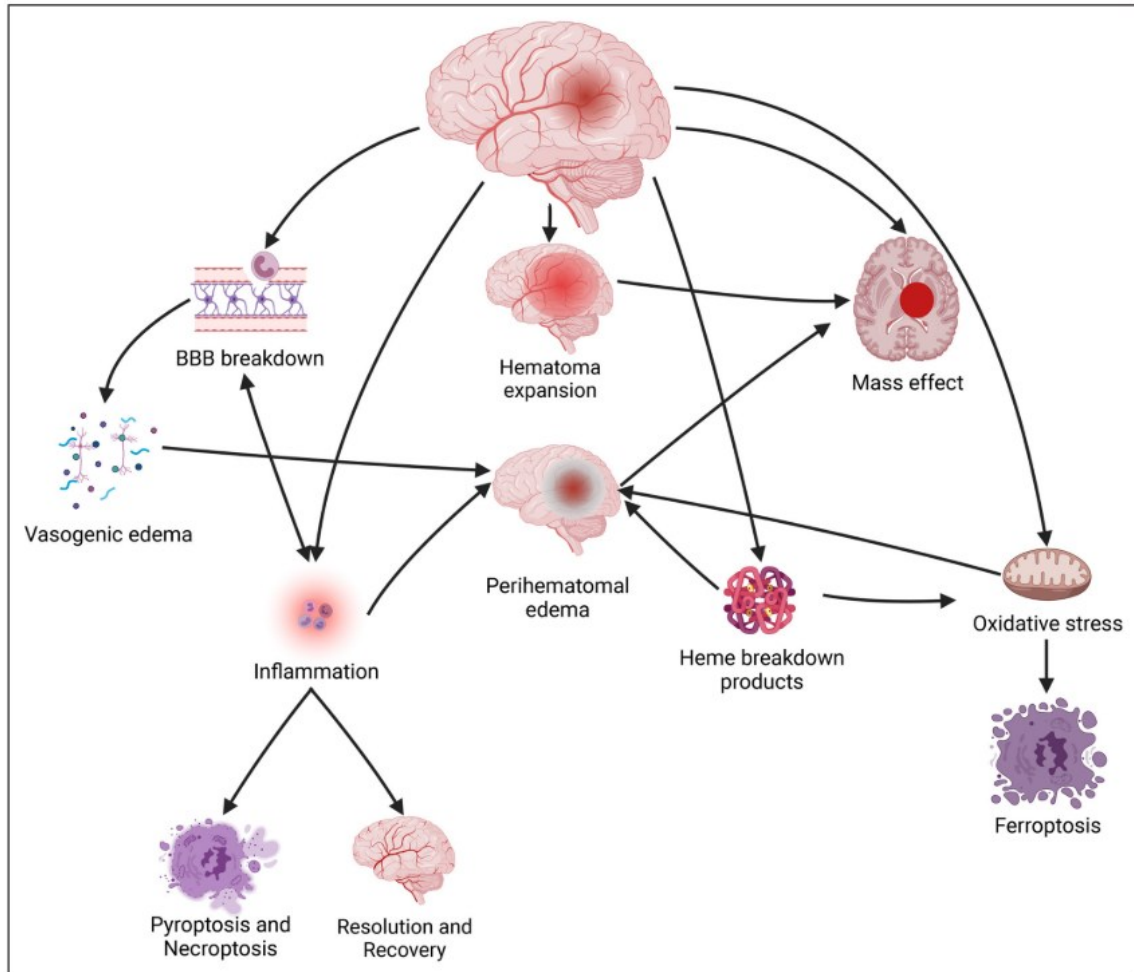
Alla base di un evento emorragico cerebrale vi è il leaking sub-clinico da derivazione aneurismatica di tipo microscopico. Questi possono essere identificati in maniera indiretta tramite i depositi di emosiderina, oggi identificabile tramite Risonanza Magnetica Nucleare (MRI - magnetic resonance imaging). La localizzazione varia in base all'eziologia dove una prima distinzione si può ottenere tra quelle su base ipertensiva, maggiormente responsabili dei sanguinamenti infra-tentoriali, e quelle su base di una Angiopatia Amiloide, ovvero una deposizione di materiale nel lume vascolare, oggi identificata come una principale causa responsabile dei sanguinamenti lobari [5].

Il microcircolo cerebrale è costituito da una rete di arteriole, capillari e venule che garantiscono lo scambio di ossigeno, nutrienti e metaboliti tra sangue e tessuto nervoso. Una caratteristica distintiva del sistema vascolare cerebrale è la presenza della barriera emato-encefalica (BEE), formata da cellule endoteliali unite da giunzioni serrate, astrociti e periciti. Questa struttura regola in modo selettivo il passaggio di sostanze dal sangue al parenchima cerebrale, mantenendo un ambiente regolato secondo il funzionamento neuronale.

Nelle emorragie intracerebrali l'integrità della barriera emato-encefalica risulta compromessa, contribuendo allo sviluppo di edema cerebrale e al danno secondario.

Classicamente quando si parla di fuoriuscita di sangue dal letto capillare si ha un danno definito primario, quello dovuto all'emorragia di per sé, e un danno secondario dovuto alla permanenza di sangue e suoi componenti dispersi nel tessuto neuronale [10]. Il danno primario riguarda l'effetto massa dovuto all'ematoma e il possibile idrocefalo, ovvero l'accumulo patologico di liquor (liquido cerebrospinale) all'interno dei ventricoli cerebrali e insorge come immediata conseguenza dell'emorragia nei primi giorni dall'evento. Il danno secondario invece si rende evidente a distanza di giorni o settimane come risultante dell'attivazione dei pathway di risposta all'infiammazione, composti ferrosi e sangue-correlati in quanto tossici per il parenchima extra-vascolare e promotori di stress ossidativo.

Le conseguenze che dunque si riflettono sul parenchima cerebrale in seguito a una emorragia intracerebrale sono l'effetto massa (ME), l'incremento di pressione intracranica (ICP), l'idrocefalo, l'edema peri-lesionale e l'infiammazione.



**Figure 2. Mechanisms of injury after intracerebral hemorrhage.**  
 BBB indicates blood-brain barrier.

Nell'alterazione del quadro dato da queste componenti va ad aggiungersi lo spostamento della linea mediana (shift mediano), come risultante dell'effetto massa che può avere conseguenze anche severe in quanto promotore di erniazioni e compressioni di strutture vitali del tronco encefalico [10]. Da questo risulta di notevole importanza il volume dell'ematoma come principale fattore predittivo di mortalità che arriva fino al 90% per volumi superiori ai 60 cm<sup>3</sup> negli score prognostici di mortalità a 30 giorni. Il paziente che va incontro a risoluzione presenta alterazioni che possono comunque essere invalidanti e permanenti, aggravati o meno dalla presenza delle ulteriori alterazioni

come l'edema peri-lesionale e la crescita dell'ematoma nelle prime ore, i quali sono responsabili di uno scarso outcome di funzionalità e sopravvivenza.

I meccanismi che contribuiscono allo sviluppo dell'edema peri-ematico (PHE) sono complessi e ancora in parte sconosciuti. Entro le prime 24-72 ore dall'evento la prima causa di danno risulta essere la diffusione di proteine sieriche nel parenchima circostante, mentre nei giorni a seguire sono i pathway di risposta al danno a favorire e sostenere il meccanismo dannoso, tra cui l'ulteriore rilascio di trombina e citochine pro-infiammatorie [10], tuttavia ancora da chiarire la fine relazione tra l'attivazione della cascata coagulativa e il sistema immunitario nel contesto di una ICH per la complessa fisiopatologia e scarsa possibilità di previsione del decorso.

All'instaurarsi di una ICH sia il sistema nervoso centrale sia la risposta immunitaria vengono attivate, risultando in un'alternanza di fasi pro- e antinfiammatorie spesso causa della necroptosi, un tipo di morte cellulare su base infiammatoria che viene a instaurarsi entro poche ore dalla fuoriuscita del contenuto ematico. Tale processo produce una propagazione dei meccanismi finora descritti, conducendo al rilascio di metalloproteasi ovvero enzimi proteolitici che degradano componenti tissutali, danneggiando ulteriormente la barriera ematica encefalica. L'esito è un'iperattivazione dei meccanismi di adesione e reclutamento del sistema immunitario, incluse cellule dell'immunità innata come linfociti NK, monociti e neutrofili, seguiti nei giorni successivi dagli attori dell'immunità specifica che, generalmente entro 5 giorni, presentano un picco nella zona peri-ematica. Il prodotto finale dei processi descritti è l'attivazione del pathway del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) e TLR4 (Toll-like receptor 4) i quali, seppure in misura ancora da approfondire con ulteriori studi, sembrano giocare un ruolo più che rilevante nello sviluppo del PHE e nell'outcome di una ICH. Studi a favore dell'inibizione del TLR4 hanno mostrato infatti un miglioramento dell'idrocefalo comparso in seguito a un evento emorragico [11].

Superata la fase iniziale pro-infiammatoria può iniziare il recupero tramite l'attivazione dei pathway antinfiammatori, essenziali per la restituzione della funzionalità del tessuto interessato dall'evento. Tra le azioni principali che vengono messe in atto abbiamo la produzione di citochine che vanno a controbilanciare i prodotti pro-infiammatori promuovendo una risoluzione del quadro. In aggiunta, la fuoriuscita di emazie dal letto capillare viene risolta da cellule dell'immunità innata del sistema monocito macrofagico,

necessario per la riduzione del volume dell'ematoma. Il complesso e delicato bilancio tra i sistemi in questione è ancora sotto esame da molti studi che cercano di approfondirne i meccanismi al fine da poter stabilire in futuro dei possibili approcci terapeutici basati sui target molecolari alla base di questi processi. Tra questi risulta importante anche l'attivazione dei neutrofili, identificati come sostenitori della ripresa funzionale tramite la produzione di IL-27. Uno dei maggiori attori responsabili sia dell'insulto che dell'edema peri-lesionale successivo all'ICH è il rilascio di emoglobina. Questa teoria è stata messa alla prova su modelli di roditori dove l'infusione di sangue intero, cataboliti ematici e collagenasi hanno tutti favorito lo sviluppo di un PHE con deposizione di ferro e suoi derivati contribuendo allo sviluppo di un danno neuronale, mentre introducendo successivamente prodotti chelanti il ferro si è potuto registrare un andamento opposto favorendo una riduzione del quadro instauratosi in precedenza [6,7].

Analizzando i reperti di imaging si è notato un progressivo incremento, comprensivo dei reperti sopra citati, per i primi 30 giorni dall'evento emorragico. Il danno ossidativo creato dai radicali reattivi promossi dall'ambiente acido insieme alla perossidazione lipidica è stato ricondotto alla base come risposta all'over-load dei composti ferrici. Nei modelli preclinici di ICH è stato osservato che un aumento dell'espressione dell'Eme-Ossigenasi di tipo 1 si traduceva in un incremento del danno cellulare e allo stesso tempo una riduzione di funzionalità dei sistemi di scavengers dei radicali, tuttavia non è stato possibile identificare ad oggi un trattamento basato sull'inibizione del meccanismo descritto che migliori la sopravvivenza a 90 giorni, pertanto dopo ulteriori analisi l'obiettivo si è spostato su un altro attore del processo patologico alla cui base abbiamo sempre il ferro. Oggi si tende a parlare di Ferroptosi, piuttosto che apoptosi, come nuova definizione di questo processo di morte cellulare identificato dalla fuoriuscita del ferro e suoi composti. La Ferroptosi è correlata all'accumulo di specie reattive dell'ossigeno "iron-induced", processo che evolve nello stress ossidativo, attivazione fattori di trascrizione (come il fattore 4) creando una morte programmata e geneticamente regolata. In studi preclinici di quadri di ICH è stato testato un trattamento di inibizione dei meccanismi alla base della Ferroptosi e come risultato è stato rilevato un declino del processo di morte cellulare nelle porzioni adiacenti all'edema peri-ematico [11].

## 2.3 Epidemiologia

L'emorragia intracerebrale (ICH) rappresenta una delle principali forme di ictus e si distingue per un'elevata mortalità. L'incidenza dei casi è incrementata soprattutto grazie al miglioramento della tecnologia in ambito clinico e diagnostico, comportando un aumento dei numeri dei riscontri a partire dagli ultimi decenni del XX secolo, con l'introduzione di strumenti di imaging sempre più sofisticati. [12]

Ai dati attuali risulta che la spontaneous (non traumatic) intracerebral hemorrhage riguarda circa 3.4 milioni di persone ogni anno in tutto il mondo, causandone il decesso di circa 2.8 milioni. [1]

I numeri attestano che gli eventi di ICH rappresentano circa il 10-15% di tutti gli ictus nei paesi occidentali, con variazioni a seconda delle regioni considerate, mentre nei paesi asiatici la percentuale sale a sfiorare anche il 40%, incremento probabilmente dovuto a differenze genetiche e ambientali non ancora chiarite. [1, 10, 12]

Ancora oggi tale quadro clinico viene confrontato con lo stroke ischemico, ma nelle epidemiologie seppure i fenomeni ischemici rappresentino la voce più frequente ricevendo la maggior parte dell'attenzione statistica, occorre ricordare che i fenomeni emorragici sono solo secondi nella scala di frequenza, dato di notevole interesse se poi confrontato con gli outcome post evento.

L'ICH occupa la prima posizione nelle liste statistiche di mortalità e gravità, dove troviamo tassi di sopravvivenza che si attestano sotto al 50% in seguito alla comparsa dell'evento acuto, percentuale in netto vantaggio sul confronto con lo stroke ischemico, Analizzando anche le statistiche di qualità di vita dei pazienti post evento emorragico, utilizzando scale di valutazione delle attività quotidiane e di qualità di vita, anche qui troviamo un limite importante, con numeri che difficilmente salgono o che spesso attestano scarsi risultati, testimoniando l'impatto radicale che un evento emorragico può comportare.

Dal 1990 in poi l'incidenza globale di eventi di ICH è aumentata del 47%, ed esaminando che la percentuale di casi negli Stati Uniti d'America per i pazienti istituzionalizzati non si è spostata di molto, mantenendosi costante intorno ai 20 casi su 100.000 persone/anno, se ne deduce che il maggior incremento sia dovuto ai paesi in via di sviluppo o che presentano un basso reddito. [10]

## 2.4 Fattori di Rischio

Riguardo ai fattori di rischio ne sono stati identificati diversi alla base degli eventi emorragici intracerebrali, seppure la completa suddivisione per le cause lobari e non lobari siano tuttora un motivo di discussione senza che si sia raggiunta una chiara distinzione. Alle attuali revisioni e conoscenze possiamo dire che ci sono alcune condizioni più predisponenti per la prima o per la seconda evenienza, ma molti studi preferiscono sottolineare l'importanza di maggiori approfondimenti prima di poter parlare di una netta separazione tra eventi lobari rispetto ad altre localizzazioni.

Altra distinzione utile da tenere in conto è quella che suddivide i fattori modificabili da quelli non modificabili; per i primi si intendono i comportamenti voluttuari ed entro una certa misura anche condizioni cliniche approcciabili con i giusti adattamenti comportamentali e farmacologici. Quelli non modificabili sono appunto intrinseci dei pazienti, come il sesso, l'età, patologie congenite ignote o dall'impatto latente e subclinico fino all'evento emorragico.

Tra i fattori di rischio modificabili l'ipertensione arteriosa rappresenta il determinante più rilevante e meglio documentato. L'alta pressione sistolica contribuisce allo sviluppo di alterazioni degenerative delle piccole arterie cerebrali, come la lipo-ialinosi, che ne aumentano la fragilità e la suscettibilità alla rottura [2].

Un'altra suddivisione da tenere in conto quando si parla di emorragia intracerebrale vede una distinzione tra cause primarie, tra cui annoveriamo l'ipertensione e l'angiopatia amiloide, e le cause secondarie che prevedono un sanguinamento sulla base di tumori, conversione emorragica di un evento inizialmente su base ischemica o un evento trombotico. Tra quest'ultime troviamo anche le condizioni predisponenti di coagulopatie, condizioni di disfunzione piastrinica e abuso di droghe che contribuiscono alla severità di presentazione. [10]

L'angiopatia amiloide cerebrale (CAA) è definita come una malattia cerebrovascolare caratterizzata dalla deposizione all'interno del lume vascolare di una proteina disfunzionale, la beta-amiloide ( $A\beta$ ). Questa condizione attiva un pathway molecolare che conduce all'alterazione della parete vasale e infine contribuisce all'insorgenza di fenomeni emorragici e declino cognitivo anche se i meccanismi nel dettaglio necessitano di ulteriori approfondimenti. [14]

L'ipertensione arteriosa altera la fisiologica funzione del sistema cardiovascolare da un punto di vista fisico-dinamico ma i suoi effetti si ripercuotono su qualsiasi parenchima. Alterando la pressione, la velocità e la distribuzione di flusso ematico non c'è un tessuto nell'intero organismo che venga risparmiato dall'effetto di questa patologia.

Il tessuto cerebrale è un bersaglio tra i più esposti agli eventi basati sull'alterazione della pressione sanguigna data la sua elevata sensibilità e fine regolazione omeostatica del flusso in base alle esigenze neuronali. L'ipertensione è una condizione che rimane silente per molto tempo ma lo stesso non si può dire delle modificazioni subite dai tessuti, tra le quali per prime devono essere citate quelle del muscolo liscio all'interno della parete vasale, soprattutto a livello dei piccoli vasi capillari. La prima modificazione a livello microvascolare consiste in un'iperplasia alla quale, se lo stimolo ipertensivo persiste, subentra una condizione nota come arteriolosclerosi ovvero un'alterazione funzionale della stessa parete vasale che include una deposizione sostitutiva di collagene rispetto al tessuto muscolare liscio, condizione che determina rigidità e ridotta performance vascolare di adattamento alle mutazioni di condizioni fisiche del flusso ematico. A seconda della deposizione, quantità e velocità, il risultato può essere quello di una occlusione o di un'ectasia, quest'ultima nota come dilatazione aneurismatica di Charcot-Bouchard e sono annoverati tra i determinanti di un evento emorragico cerebrale. [15]

Accanto all'ipertensione, ci sono numerosi altri fattori sia modificabili che non modificabili che contribuiscono al rischio di ICH. Tra questi il sesso maschile e il consumo di alcol sono associati a un incremento dell'incidenza, mentre è più complesso valutare l'effetto dei livelli di colesterolo che restituiscono un comportamento non facilmente interpretabile, pertanto, gli studi non possono confermare o escludere con certezza tale dato clinico dai fattori di rischio per un evento emorragico, dato l'andamento non lineare ma sicuramente rilevante nell'instaurazione di un contesto di fragilità vascolare. Dal punto di vista temporale, studi basati su registri di popolazione hanno evidenziato modificazioni nel profilo dei pazienti affetti da ICH nel tempo. Nel dettaglio abbiamo l'età tra i principali determinanti che influenzano l'esposizione, senza considerare la presenza di terapie anticoagulanti, dato che modifica ulteriormente al rialzo la percentuale di rischio di comparsa di un evento emorragico.

L'incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, confermando che questa rappresenta uno dei principali determinanti epidemiologici. Tale comportamento è da attribuire alle modificazioni strutturali di parete vascolare, evidenziabile ancor di più in patologie come l'Amiloidosi, che avvengono maggiormente nei soggetti anziani. In questa classe di pazienti la prevalenza di forme lobari di ICH è aumentata rispetto alle forme profonde, più correlate invece alla patologia ipertensiva.

L'incidenza di ICH aumenta esponenzialmente con l'età, specialmente nei grandi anziani che superano la soglia degli 80 anni, dove è uno dei fattori che più influenza il rischio di mortalità indipendentemente dalla severità dell'emorragia. Le popolazioni di sesso femminile mostrano invece un onset traslato verso fasce di età maggiori rispetto alla popolazione di sesso maschile, caratteristica che correla con una presentazione clinica più severa. [4, 18]

Tuttavia, la distinzione tra i sessi è ancora in discussione a seconda della composizione dei campioni degli studi. Mentre alcuni autori indicano il sesso femminile come fattore di protezione almeno per la fascia di età più giovane (<50 anni), non chiarito se per minore esposizione a fattori di rischio, è utile riportare che tale caratteristica biologica espone anche al maggiore interesse di sanguinamenti nell'emisfero destro, correlato con prognosi peggiore, sia in termini di recupero che di mortalità. Inoltre, per le pazienti di sesso femminile è stata notata una correlazione con la maggior probabilità di dimissione in struttura di degenza o decesso. Pertanto, la distinzione sulla sola base del sesso è un dato utile a fine statistici ma per un maggior approfondimento è opportuno ricorrere alla suddivisione per fasce di età laddove superati i 60 anni la distribuzione tende ad essere più sfumata [13, 16, 17]

Altrettanto importante è l'impatto dei comportamenti voluttuari: gli autori di 8 studi caso-controllo hanno riportato dati sull'assunzione di alcol e sul rischio di ICH. Poiché le definizioni di elevato consumo alcolico variavano tra gli studi, da  $\geq 36$  g/die a  $\geq 100$  g/die, gli studi sono stati ordinati in base al valore soglia, da quello più basso a quello più alto. È stata individuata una soglia di 56 g/die e per valutare meglio un possibile effetto dose-risposta, gli studi sono stati ulteriormente suddivisi in consumo moderato (<56 g/die di alcol) e consumo elevato ( $\geq 56$  g/die) dai quali è emerso un rischio complessivo doppio tra le due classi. [57]

Anche per l'abitudine tabagica sono stati condotti diversi studi ed è risultato che chi fumava ancora al momento dell'analisi il fumo sembra associato a un aumento lieve ma significativo del rischio di ICH e combinando studi caso-controllo e di coorte, il rischio complessivo è risultato aumentato del 31% circa. Per i fumatori che hanno fumato in passato invece, in qualunque momento della vita, l'associazione non è risultata significativa. [57]

Data l'alta percentuale di popolazione anziana è importante valutare anche l'impatto delle terapie farmacologiche, principalmente i farmaci anticoagulanti e anti-aggreganti. L'uso di terapie antiaggreganti e anticoagulanti è associato a un quadro clinico più sfavorevole e pazienti sotto questo tipo di trattamento arrivano spesso con ematomi più estesi e hanno maggiori probabilità di un peggior esito funzionale rispetto a chi non assume questi farmaci. In particolare, l'associazione appare rilevante per i pazienti in terapia antiaggregante, con maggiore probabilità di espansione dell'ematoma e prognosi sfavorevole. [58]

Per alcuni fattori di rischio, come i livelli di colesterolo, è difficile tracciarne l'influenza sulla patologia. Diversi studi, soprattutto all'inizio del millennio, hanno provato a descrivere il comportamento ed eventuali variazioni della clinica in pazienti che presentavano alterazioni del profilo lipidico o malattia diabetica. I risultati ottenuti hanno descritto il diabete come un fattore indipendente nell'insorgenza di un evento emorragico cerebrale e peggiorativo nel contesto dell'evoluzione del quadro. Pazienti diabetici sono risultati maggiormente esposti alle caratteristiche più complesse e alle complicanze dell'evento. L'interessamento ventricolare con infarcimento emorragico, paralisi dei nervi cranici, multi-focalità dell'ematoma, affezioni sensoriali e maggior rischio d'infezioni sono risultate significativamente di più frequente riscontro in questo tipo di pazienti. [19]

Anche la malattia renale cronica (CKD) ha un certo rilievo nella predisposizione agli eventi emorragici cerebrali, non tanto la disfunzione renale in sé quanto più i meccanismi sottostanti la patologia che sono condivisi da entrambi i quadri risultando in una correlazione tra le patologie. Questi meccanismi, infatti, risultano essere quelli citati precedentemente tra i fattori di rischio, quali l'ipertensione, Diabete Mellito (DM) e terapie correlate per la loro correzione. Questi fattori nel cronico espongono maggiormente a micro-sanguinamenti nel tessuto cerebrale (CMB) soprattutto per le ICH lobari

piuttosto che quelle profonde, rendendo di fatto la presenza (e gravità) della CKD un predittore del decorso e della gravità dell'evento di ICH e possibile auspicabile guida futura per approcci terapeutici. [20]

## 2.5 Classificazioni

Dalla revisione delle linee guida del 2022 è stata identificata una quota del 10% dei quasi 800.000 casi di stroke esaminati sono stati identificati come emorragie intracerebrali, definite allora come un “danno cerebrale attribuibile al fenomeno di stravasamento ematico all'interno del parenchima cerebrale”. [12]

L'avvento di un'emorragia cerebrale è sempre un momento critico che va trattato in maniera tempestiva. Nel corso degli anni diversi metodi sono stati sviluppati per inquadrare meglio il quadro di presentazione così da poter guidare un trattamento più completo e corretto possibile.

Un sistema di raggruppamento più ampio e generale degli eventi emorragici può essere descritto da tre grandi famiglie: anatomica (sede), Eziologia (causa alla base) e Clinico-Prognostica, quest'ultima quella che più aiuta e guida la presa in carico racchiudendo le informazioni essenziali che correlano con la gravità della clinica del caso, dunque più utilizzata nella pratica clinica e nei protocolli.

Parlando nel dettaglio dell'emorragia intracerebrale, dunque descritta secondo la definizione riportata poco sopra dall'AHA/ASA nel 2022, la distinzione principale si basa sul meccanismo di insorgenza da cui ricaviamo tre condizioni:

- Emorragia Intracerebrale **Non Spontanea** (Emorragia Traumatica), alla cui base vi è un evento traumatico, di qualsiasi natura che sia esso un incidente o una colluttazione o anche un intervento chirurgico.
- Emorragia Intracerebrale **Spontanea**, definita tale per l'assenza di una lesione precedente o un meccanismo direttamente responsabile identificabile.
- Emorragia Intracerebrale **Secondaria**, la quale si presenta come conseguenza di una patologia primaria sottostante che può essere identificata come responsabile principale o diretto, tra cui annoveriamo l'ipertensione arteriosa, le malformazioni vascolari o malattie dello stesso spettro. [21]

Le forme denominate Spontanee possono ulteriormente essere distinte in:

- **Criptogenetiche**, per le quali probabilmente esiste una causa ma alle attuali possibilità di mezzi diagnostici e conoscenze cliniche non si riesce a trarne una diagnosi, tantomeno una prevenzione;
- **Idiopatiche**, descritte dalla totale assenza di una correlazione che possa spiegare l'insorgenza del quadro clinico;

Per quanto riguarda la sede di insorgenza dell'evento emorragico va invece approfondita la distinzione che vede due principali condizioni, lobari e profonde.

Le **Emorragie Profonde** (Deep ICH) rappresentano la quota di maggioranza attestandosi quasi al 70% dei casi e vede come sedi coinvolte i gangli basali e la capsula interna (35-70%), il tronco encefalico (5-10%) e cervelletto (5-10%).

Le **Emorragie Lobari** (Lobar ICH) rappresentano la minoranza attestandosi tra il 15-30% della casistica e localizza il fenomeno all'interno delle aree subcorticali, descrivendo un interessamento "lobare" coinvolgendo uno o più lobi cerebrali.

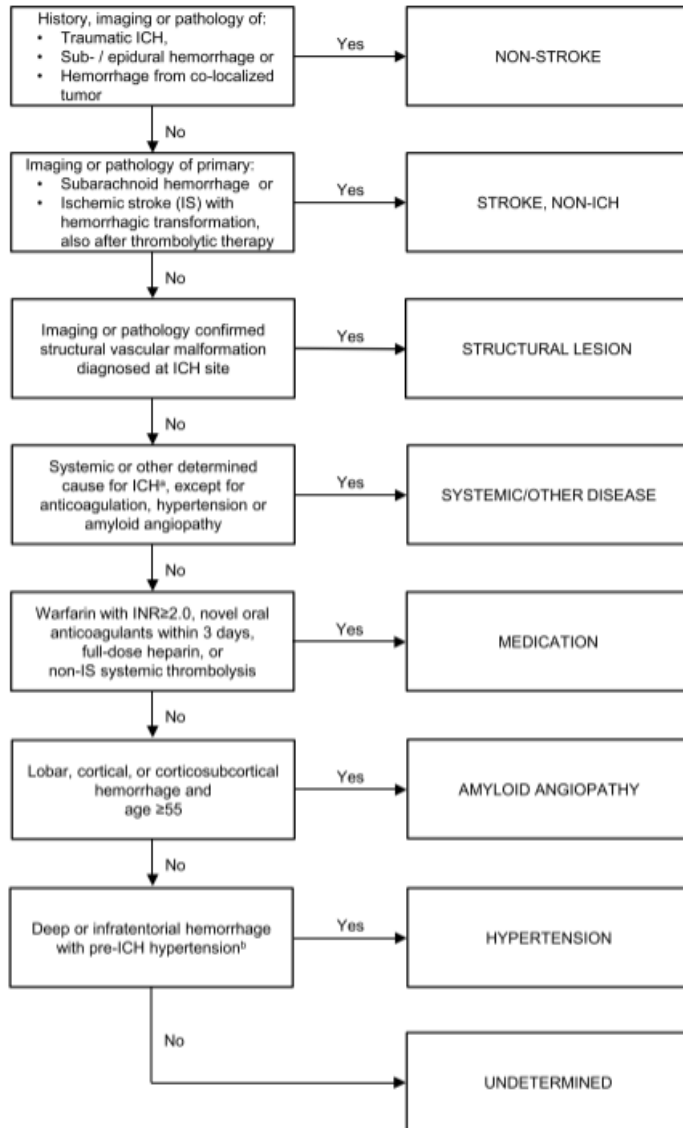
Dalla tipologia di evento emergono informazioni che correlano con la prognosi dunque essenziali in presenza di eventi in cui il rischio di mortalità è elevato.

Gli strumenti di classificazione preferiti oggi fanno riferimento alle distinzioni appena citate poiché capire la sede aiuta nell'inquadramento radiologico al momento di approfondimenti diagnostico-terapeutico con esami strumentali come TC.

Oltre alla classificazione per sede ci sono altri strumenti di inquadramento che possono correlare con la clinica, tra cui va citato lo SMASH-U, una classificazione eziologica usata a partire dal primo decennio del XXI secolo, nata proprio dall'esigenza di superare i limiti delle vecchie classificazioni (figura 2.5).

Tale strumento fornisce informazioni non solo sull'eziologia ma anche su altre informazioni cliniche che hanno un impatto sulla prognosi. Gli elementi valutati sono descritti nello stesso nome da cui la classificazione prende origine rappresentando un acronimo della presenza di: lesioni vascolari Strutturali (S), Medicazioni (M), Angiopatia Amiloide (A), Malattie Sistemiche (S), Ipertensione (H) o altri fattori non definiti (U). [22]

**FIGURA 2.5**  
 Classificazione eziologica SMASH-U



**Figure 1.** Classification scheme for the SMASH-U ICH etiology. ICH indicates intracerebral hemorrhage; SMASH-U, Structural lesion, Medication, Amyloid angiopathy, Systemic/other disease, Hypertension, Undetermined.

## 2.6 Presentazione clinica e diagnosi

I sintomi di un evento emorragico intracerebrale dipendono dall'estensione e dalla localizzazione dell'ematoma. Le emorragie più piccole spesso non causano alcun sintomo o quasi, ad esempio nel caso di un'angiopatia amiloide. Grandi emorragie cerebrali invece causano sintomi molto gravi, di solito improvvisi, e possono essere fatali.

Il quadro clinico di un ematoma intracerebrale varia in rapporto alla sede presentando un'evoluzione temporale che ricalca le caratteristiche dell'evento ictale con sintomi che possono essere distinti in generali e focali. I primi comprendono la comparsa di una cefalea, che se accompagnata da un effetto massa dato dall'ematoma può comportare alterazioni dello stato di coscienza e vomito. I sintomi focali invece possono riguardare la comparsa improvvisa di un'emiparesi, una emi-sindrome sensitiva, un deficit del linguaggio, un deficit del campo visivo o un deficit di coordinazione, il tutto in maniera analoga a quanto si riscontra nel caso di un ictus ischemico.

Sulla sola base dei sintomi di solito non è possibile distinguere immediatamente tra un'emorragia intracerebrale e un danno ischemico come un ictus causato da occlusione vascolare e riduzione del flusso sanguigno. [21, 23] Non esiste una regola assoluta che renda possibile la distinzione tra un evento ischemico o emorragico alla sola presentazione.

Un elemento che fa la differenza nel caso di un'emorragia è la mancanza di corrispondenza del deficit rapportato alla porzione di parenchima interessato dallo stravasato arterioso. È stato notato che nel caso di ICH l'accompagnamento della comparsa di una cefalea è più frequente rispetto agli eventi ischemici. Stesso discorso vale per la compromissione dello stato di coscienza che può presentare un'alterazione di grado variabile, dallo stupore a un vero e proprio stato di coma.

Stabilire una diagnosi è possibile attraverso una serie di step a partire dall'anamnesi indagando le caratteristiche d'insorgenza della sintomatologia nervosa, eventuali sintomi di accompagnamento, uno screening dei fattori di rischio, la presenza di eventuali terapie farmacologiche e loro aderenza. Nei pazienti che risultano incoscienti devono essere indagate la presenza di alterazioni pupillari o anisocoria, spie di potenziale danno come un'erniazione cerebrale. In aggiunta, a causa dei meccanismi infiammatori è importante sottolineare che una lesione del parenchima cerebrale in cui viene alterata la funzione neuronale può determinare, almeno nelle prime 24-72 ore dall'evento, un incremento

della frequenza di convulsioni, casistica che interessa fino al 40% dei pazienti colpiti da un'emorragia intracerebrale. [10]

Un esame neurologico attraverso scale standardizzate come la Glasgow Coma Scale (GCS) (figura 2.6.1) o la NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) rappresentano un aiuto iniziale nell'inquadramento della severità del quadro clinico. Tuttavia, la scala NIHSS rappresenta uno strumento applicabile solo per i quadri ischemici, non in quelli emorragici.

I Professori Teasdale e Jennett furono i primi a introdurre la GCS nel 1974 in un articolo del Lancet. Oggi è usata a livello mondiale in molte aree cliniche come valutazione del livello di coscienza rappresentando di fatto uno strumento rapido, pratico e molto utile utilizzato dal personale medico e infermieristico per documentare regolarmente lo stato neurologico di un paziente. La GCS si compone di tre aspetti valutati:

- l'**apertura degli occhi**, con punteggio da **1 a 4**;
- la **risposta verbale**, con punteggio da **1 a 5**;
- la **risposta motoria**, con punteggio da **1 a 6**;

l'intervallo ottenibile dalla somma dei punteggi definisce un minimo di 3 e un massimo di 15 con particolare focus sulla risposta motoria nella pratica Neurochirurgica. [29, 30]

**FIGURA 2.6.1**  
Scala di valutazione GCS

Eye opening	Verbal response	Motor response
Spontaneously (4)	Oriented (5)	Obeys commands (6)
To voice (3)	Confused (4)	Localizes to pain (5)
To pain (2)	Inappropriate words (3)	Withdrawal from pain (4)
no eye opening (1)	Incomprehensible sounds (2)	Flexion to pain (decortication) (3)
	No verbal response (1)	Extension (decerebration) (2)
		No motor response (1)

The numbers in brackets correspond to the points assigned for each area of the scale.

La sigla della valutazione ottenuta con la GCS può essere facilmente abbreviata indicando oltre alla valutazione complessiva (tra 3 e 15) anche il valore ottenuto per ogni campo E (eye), V (verbal), M (motor), caratteristica che ne permette la facile comprensione e condivisione tra figure sanitarie. Particolari situazioni come pazienti intubati possono essere trascritte con sigle come V-T, indicativa di tubo endotracheale, o V-D, nel caso di pazienti disfagici.

È stata formulata anche una versione pediatrica della GCS (figura 2.6.2) la quale, pur mantenendo il focus sulle stesse tre componenti, varia nel punteggio ed è indicata per pazienti di età < 2 anni di vita mentre per età superiori si può applicare la stessa valutazione dell'adulto.

**FIGURA 2.6.2**  
Scala GCS per pazienti pediatrici

Eye opening	Verbal response	Motor response
Spontaneously (4)	Smiles, oriented to sounds, follows objects, and interacts (5)	Moves spontaneously and purposefully (6)
To verbal stimuli (3)	Cries, but consolable, inappropriate interactions (4)	Withdraws to touch (5)
To pain (2)	Inconsistently inconsolable and moaning (3)	Withdraws to pain (4)
No eye opening (1)	Inconsolable and agitated (2)	Abnormal flexion to pain (3)
	No verbal response (1)	Extension to pain (2)
		No motor response (1)

The numbers in brackets correspond to the points assigned for each area of the scale.

La NIHSS scale è più ampia, composta di 11 aspetti e descrivendo un intervallo che va di punteggio da 0 a 42. Il risultato correla con la severità, diviso in tre sottogruppi quali:

- Lieve (minor stroke), per punteggi da 1 a 4;
- Moderato (moderate stroke), per punteggi da 5 a 15;
- Severo (severe stroke), per punteggi superiori a 15;

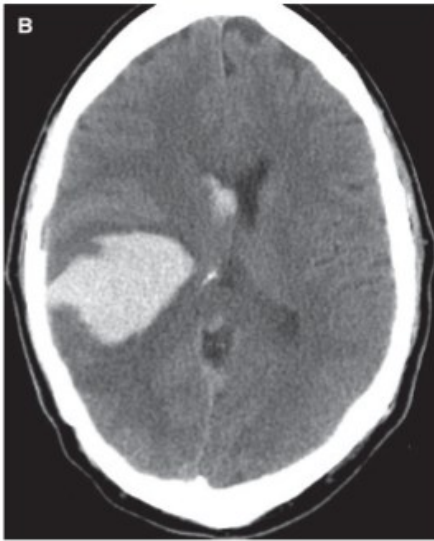
È da ricordare che le scale di valutazione sono importanti sia al momento della presa in carico ma soprattutto come strumento di previsione prognostica post trattamento. Le stesse scale descritte sopra sono usate a tale scopo in aggiunta ad altre di maggior impatto. In ambito di alterazioni neurologiche per eventi ischemici o emorragici si utilizza la mRS (modified Rankin Scale) e in particolare per eventi di ICH una delle più importanti è rappresentata dalla ICH Score. [30]

Lo step essenziale della fase di riconoscimento avviene nel momento in cui si introduce la strumentazione radiodiagnostica. Le tecniche di Neuroimaging, in particolare la TC encefalo, rappresentano il Gold Standard per la diagnosi di ICH e deve essere eseguita prontamente [24, 25].

Le informazioni che si ricavano da questo esame strumentale risultano decisive nel guidare il trattamento d'emergenza come il drenaggio ventricolare, l'eventuale presenza di idrocefalo ostruttivo o la necessità di decomprimere se presente l'effetto massa o la deviazione (shift) della linea mediana. Tra le caratteristiche di riferimento della lesione il volume dell'ematoma risulta il più impattante la prognosi, laddove un cut-off di 30ml

rappresenta la soglia oltre la quale la probabilità di un outcome sfavorevole è elevata. Oggi vengono denominate di entità:

- **non severa** (mild-to-moderate ICH) quelle che presentano un ematoma di volume <30ml;
- **severa** (large ICH) quelle che superano il cut-off dei 30 ml, ampiamente riconosciuto come fattore predittivo negativo di prognosi infausta.



**FIGURA 2.6.3:**

a sinistra, un'emorragia dimensionalmente contenuta (mild);

a destra, una ICH severa di grande volume, distorsione camera ventricolare e visibile

Alla TC si possono rilevare altri fattori predittori di prognosi, sempre riguardanti il volume ma più orientati verso la sua espansione. Poter prevedere il comportamento della lesione, quindi la sua evoluzione, è risultato di grande impatto e sempre più studi sono al lavoro per approfondire le tecniche o gli elementi che possano predire il comportamento evolutivo. Alla revisione dei lavori attuali diversi nomi sono stati assegnati per descrivere vari aspetti della lesione, i più noti qui di seguito brevemente riportati:

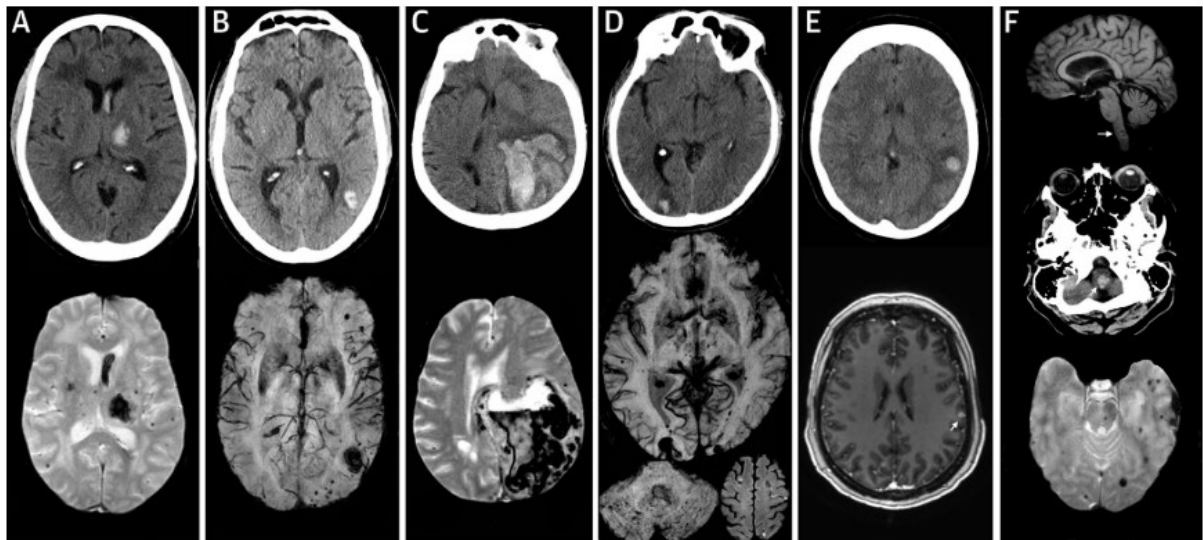
- Blend sign, l'area di ipo-attenuazione adiacente a una d'iper-attenuazione con netta separazione tra le due definita da almeno 18 unità di Hounsfield (UH);
- Swirl sign, una o più porzioni di ipo- o iso- attenuazione entro l'emorragia comparate al restante parenchima neuronale;
- Altri: Island sign, Satellite sign, Black-hole sign e ulteriori non sempre descritti o approfonditi. [26, 27]

A questi nomi creati secondo i reperti riscontrati all'aspetto della TC si accompagnano caratteristiche che pur rimanendo senza nome risultano altrettanto importanti tra cui l'aspetto di densità generale dell'ematoma nel suo insieme, i contorni irregolari e le zone di ipo-densità interne (intra-hematoma hypodensities), quest'ultime definite come aree di ipo-attenuazione rispetto alla zona di infarcimento emorragico, circondate e incapsulate all'interno dell'ematoma senza alcuna connessione con il parenchima circostante. [27, 28]

Per la valutazione ulteriore dell'inquadramento diagnostico si può ricorrere all'angiogramma TC (CTA) e alla angiografia cerebrale (DSA) e infine alla risonanza magnetica (MRI) per la diagnosi differenziale eziologica con le cause neoplastiche (figura 2.6.4). Questi esami vengono utilizzati in un secondo livello diagnostico in cui si vuole approfondire l'eziologia e una maggiore caratterizzazione. La CTA risulta importante nella ricerca di un sanguinamento dovuto a cause di malformazioni vascolari o altre alterazioni di carattere simile e condiviso. La DSA invece mantiene un'indicazione più selettiva per pazienti in rimanga il sospetto non escluso dai precedenti esami.

Infine, la MRI risulta utile nella valutazione dei reperti aggiuntivi, utili per distinguere emorragie ipertensive, angiopatiche o secondarie a difetti strutturali sottostanti. [49]

Per poter avere il quadro più completo si deve inoltre esplorare attraverso i routinari test laboratoristici la possibilità di presenza di coagulopatie per i quali si richiede dunque il Tempo di Protrombina (TP), International Normalized Ratio (INR), Tempo parziale di Tromboplastina (PTT) e una Conta Piastrinica. Questi esami di laboratorio basilari vengono richiesti per tutti i pazienti e danno informazioni riguardo a possibili fattori di rischio d'insorgenza di ICH. Da un generale screening iniziale possiamo ricavare ulteriori informazioni di valore prognostico, confermato da studi i quali sostengono che negli esami di primo livello alcune voci come i livelli di Glucosio ematico, Creatinina sierica e Troponina dovrebbero essere monitorati approfonditamente data l'associazione tra loro variabilità e un outcome sfavorevole dopo un evento di ICH. [12, 29]



**FIGURA 2.6.4:**

**ASPETTO AL NEUROIMAGING DEI VARI MECCANISMI DI INSORGENZA DELLE EMORRAGIE [31]**

per ogni lettera indicata si riporta una coppia di immagini, di cui il reperto in alto è una TC encefalo e il sottostante una MRI;

(A) un'emorragia su base ipertensiva che si localizza nei gangli basali, ponte e cervelletto e che coinvolge gli spazi intraventricolari (non comune). (B) emorragia su base di un'angiopatia amiloide. Visibili micro-sanguinamenti limitati alla corteccia. (C) emorragia su base di una coagulopatia, caratteristica che la distingue è la rapida evoluzione confrontata con il reperto sottostante raccolto a distanza di poche ore. (D) emorragie associate a emboli settici che coinvolgono diverse aree causando edema e un quadro misto di emorragia e ischemia. (E) emorragia su base neoplastica. Visibile la corona edematosa, formazione attribuibile a una lesione metastatica di melanoma. (F) emorragia midollare per malformazioni cavernose in paziente con predisposizione.

Oltre a quanto descritto finora è utile però aggiungere l'utilità di un elemento per la precoce distinzione diagnostica che può essere già approcciata a livello pre-ospedaliero, in setting come unità mobili o punti distrettuali extra-ospedalieri. In queste dislocazioni lo svolgimento anticipato di esami di laboratorio può produrre una minore dispersione di tempo e risorse cliniche una volta preso contatto con le strutture adeguate al trattamento. A tal proposito è stata notata l'utilità di uno screening per la Proteina Acida Gliale Fibrillare (GFAP), in uno studio svolto in Germania, che ha mostrato l'accuratezza diagnostica data dalla GFAP nel distinguere un coma dato da un evento emorragico cerebrale rispetto ad altre eziologie, riscontrando un aumento plasmatico significativo di questo dimostrando un'alta sensibilità ricalcata poi dai risultati di mortalità intra-ospedaliera. [34]

## 2.7 Trattamento

Nel 2025 dalla collaborazione tra l'European Stroke Organization (ESO) e l'European Association of Neurosurgical Societies (EANS) sono state descritte le più recenti linee guida riguardanti la diagnosi e il trattamento delle spontaneous intracerebral haemorrhage. Per la revisione e stesura di quali siano gli attuali migliori approcci di trattamento all'evento emorragico intracerebrale sono stati inglobate le informazioni di 208 studi e oltre 115.000 articoli scientifici. [1]

L'obiettivo iniziale del pronto soccorso è una valutazione clinica rapida e sistematica, seguita dall'avvio immediato delle misure di trattamento. La gestione iniziale segue in genere i principi dell'Advanced Trauma Life Support, con priorità alla stabilizzazione delle vie aeree e al controllo della respirazione e della circolazione. In questa fase, il mantenimento di un'adeguata ossigenazione e di valori emodinamici sufficienti, in particolare della pressione arteriosa media, è fondamentale per ridurre il rischio di danno secondario cerebrale. Nei pazienti non collaboranti o con ridotto livello di vigilanza, l'intubazione può facilitare un imaging più rapido e consentire procedure in maggiore sicurezza. In questi casi, l'intubazione in sequenza rapida, preceduta da pre-ossigenazione, rappresenta la strategia preferita, poiché permette di ottenere rapidamente rilassamento e perdita di coscienza, riducendo al minimo il rischio di aspirazione e aumentando le probabilità di successo al primo tentativo. [55, 56]

Trattandosi di un quadro di emergenza le prime azioni richieste devono focalizzarsi sulla prevenzione del danno cerebrale secondario, incentrato sulla gestione dei seguenti fattori:

- la **prevenzione dell'espansione dell'ematoma** e il trattamento delle alterazioni della coagulazione, principalmente affrontate attraverso un trattamento medico farmacologico;
- la **risoluzione dell'effetto massa (ME)** associata all'incremento della pressione intracranica (ICP), di principale interesse chirurgico. [24, 31]

### 2.7.1 Trattamento medico

La letteratura clinica da cui sono state tratte le procedure consigliate si basa sui principali studi di meta-analisi (tabella 2.7.1) svolti nel tema delle ICH, iniziati nel 2008 con la prima versione dell'INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute

Cerebral Hemorrhage Trial) [37] e dell'ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) [38] per le indicazioni sulla gestione della pressione sanguigna, portati poi alle revisioni successive nel INTERACT-2 del 2013 e ATACH-II del 2016.

Trial	Inclusion criteria	Treatment groups	Conclusions
INTERACT, 2008	Within 6 h of symptom onset	SBP<140 mmHg (intensive)	Early intensive BP lowering is feasible, well tolerated, and may reduce hematoma expansion
	SBP 150–220 mmHg	SBP<180 mmHg (guideline-recommended)	
ATACH, 2010	Within 6 h of symptom onset	3 tiers:	3-mo mortality lower than expected in all tiers
	SBP≥170 mmHg	SBP 170–200 mmHg	Early BP treatment is safe
		SBP 140–170 mmHg	
SBP 110–140 mmHg			
SAMURAI, 2013	Within 3 h of symptom onset	All patients with SBP lowered to 120–160 mmHg	Higher achieved SBP is associated with worse neurological outcome
	SBP>180 mmHg		
ICH-ADAPT, 2013	Within 24 h of symptom onset	SBP<150 mmHg	Perihematomal CBF is not reduced by acute BP lowering
	SBP>150 mmHg	SBP<180 mmHg	
INTERACT2, 2013	Within 6 h of symptom onset	SBP<140 mmHg (intensive)	Intensive BP lowering does not reduce death or severe disability but is associated with improved functional outcomes
	SBP 150–220 mmHg	SBP<180 mmHg (guideline-recommended)	
ATACH-2, 2016	Within 4.5 h of symptom onset	SBP 110–139 mmHg (intensive)	Intensive BP lowering did not reduce death or disability
	SBP≥180 mmHg	SBP 140–179 mmHg (standard)	Slight increase in renal adverse events in intensive group

### TABELLA 2.7.1

Riassunto dei vari trials per le indicazioni sul trattamento della pressione arteriosa. CBF= flusso ematico cerebrale; SAMURAI (stroke acute management with urgent risk-factor assesment and improvement); SBP= pressione sistolica; da “Magid-Bernstein et al, (2022). Cerebral hemorrhage: Pathophysiology, treatment, and future directions. *Circulation Research*,”

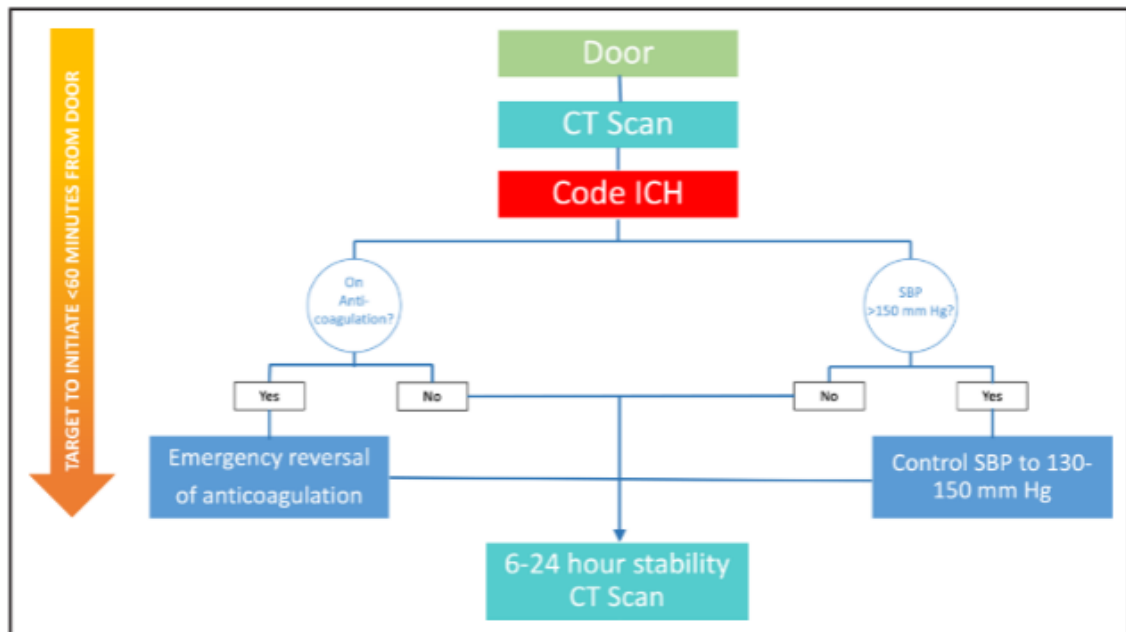
Nelle linee guida revisionate nel 2025 è stata presa in considerazione l'utilità di un approccio riservato agli eventi di emorragici come le ICH, riflettendo sulla possibilità di aggiornare i cosiddetti “bundle care”. Il concetto di questi è stato descritto a partire dal 2001 come un set di procedure evidence-based per uno specifico gruppo/popolazione in un determinato ambiente al fine di poter offrire un risultato migliore quando implementato con metodo insiemistico piuttosto che individualistico. [35]

Nel 2024 è stato pubblicato per la prima volta sulla rivista Stroke il percorso terapeutico da intraprendere per la gestione delle ICH, denominato Code ICH [25] (figura 2.7.1) con il quale è stato testato l'utilizzo delle versioni più aggiornate dell'INTERACT per l'approccio farmacologico e dello STICH per il trattamento chirurgico, creando di fatto l'ABC-ICH (Acute Bundle Care for Intracerebral Hemorrhage). Enfatizzare l'importanza di agire tempestivamente vale sia per lo stroke ischemico che emorragico, laddove per ogni 1 ml di ematoma abbiamo un aumento del 5% di possibilità di mortalità.

La premessa proposta, ma da condividere sempre più in futuro, del Code ICH è dunque quella di introdurre un protocollo temporale di trattamento in emergenza per pazienti affetti da ICH entro un target time di 60 minuti entro i quali eseguire le procedure di controllo pressorio e reversione delle coagulopatie.

**FIGURA 2.7.1**

Il flusso di lavoro secondo il Code ICH proposto nel 2023 [25]



Riguardo l'espansione dell'ematoma, nel dettaglio:

1. L'emergenza ipertensiva acuta, quando la pressione sistolica (SBP) >180 mmHg, è un riscontro piuttosto comune in pazienti con ICH ed è fortemente associata all'espansione dell'ematoma soprattutto nelle prime 2-6 ore dall'insorgenza e costituisce un importante fattore prognostico negativo. [12, 31]  
Pertanto, abbassare la SBP è raccomandato in caso di ICH ma i risultati sono conflittuali a riguardo dichiarando che il maggior beneficio è riservato a coloro che presentano un quadro non severo (mild-to-moderate) e nella fase iperacuta ove il rischio di espansione è massimo. [31, 32]  
I trials che hanno investigato questa distinzione hanno escluso i quadri severi per ragioni di sicurezza ed efficacia terapeutica, in quanto nei quadri gravi dove si riscontra un elevata pressione intracranica (ICP), la riduzione della SBP

potrebbe abbassare ulteriormente lo stato di perfusione cerebrale favorendo un danno ischemico secondario, pertanto va intrapreso con cautela.

Agire sulla SBP è indicato per le prime ore, idealmente le prime 2 ore dall'insorgenza dei sintomi e idealmente ottenuta con una graduale titolazione di infusioni vasoattive (nicardipina, urapidil, nitroprussiato, labetalolo e altri rapidamente titolabili) per evitare ampie fluttuazioni e una variabilità significativa della pressione.

A oggi abbiamo un consenso limitato sull'obiettivo pressorio da raggiungere per i pazienti con ICH ma è stato visto che per i casi lievi-moderati, entro 6 ore, ed entro un rischio relativamente basso di ipoperfusione da riduzione della SBP il margine di sicurezza entro la prima ora è una  $SBP \leq 140$  mmHg, con un intervallo di riferimento di 130 - 150 mmHg evitando riduzioni inferiori ai 110 mmHg per prevenire il danno ischemico. In particolare, per pazienti che presentano una  $SBP > 220$  mmHg è importante non indurre un calo maggiore di 70 mmHg nella prima ora.

2. Correzione della coagulopatia: l'evento di ICH è associato a terapia anticoagulante nel 20% dei casi e vede un aumento di 3-6 volte del rischio di espansione dell'ematoma con esito peggiore. È stato notato un esito migliore in pazienti che seguivano una terapia con inibitori del fattore Xa rispetto a chi assumeva antagonisti della vitamina K (VKA). La sospensione delle terapie anticoagulanti è una componente dunque fondamentale della gestione d'urgenza in pazienti che hanno avuto un evento di ICH e vanno gestite a seconda dei principi da antagonizzare. (tabella 2.7.2)

Per i VKA è raccomandato somministrare fresh frozen plasma contenente elementi quali i 4 fattori concentrati del complesso Pro-trombinasico (4F-PCC) e la vitamina K;

per gli inibitori del Fattore Xa è raccomandato l'Andexanet alfa;

per il Dabigatran è raccomandato l'Idracizumab; se non disponibile si preferisce il 4F-PCC;

nel caso di terapia eparinica non frazionata o Enoxaparina la prima scelta ricade sulla Protamina.

Qualora l'evento ICH si associa a contesti più complessi si devono adottare misure oltre i protocolli standard come Crio-precipitati per CID (coagulazione intravascolare disseminata) o specifici fattori della coagulazione nei quadri emofiliaci come l'Emofilia A con l'obiettivo finale comune di stabilizzare e mantenere i parametri laboratoristici entro i range normali. [12, 24, 33]

- Correzione dell'effetto Anti-Aggregante piastrinico. Il discorso si fa più complesso per questo presidio, identificando risultati meno chiari nelle ultime revisioni. Le linee guida del 2022 e 2025 hanno permesso di vedere un'associazione con un maggior danno dovuto alla trasfusione piastrinica nei pazienti che dopo tale terapia non venivano trattati chirurgicamente dunque tale approccio dovrebbe essere evitato se il passaggio in sala operatoria non è previsto. [1, 12]

Coagulopathy	Specific agent	Half-Life	Strategy for Reversal/Compensation	Cautions
Vitamin K antagonist	Warfarin	20-60 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin K repletion</li> <li>Fresh frozen plasma 4 U or 12 ml/kg.</li> <li>Prothrombin complex concentrate (PCC) preferred to fresh frozen plasma when available.</li> <li>K-Centra dosing (other PCCs dosed similarly) if INR 1.7-&lt;4, give 25 U/kg (max 2,500 U) if INR 4-6, give 35 U/kg (max 3,500 U) if INR &gt;6, give 50 U/kg (max 5,000 U)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin K injection can cause anaphylaxis</li> <li>PCCs associated with thrombosis including DIC</li> </ul>
Heparinoids	Unfractionated heparin Dalteparin	60 min 4.5 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>For heparin, stop infusion, if PTT prolonged, administer protamine sulfate 1 mg per 100 U heparin given in the prior 3 h, administer slowly to avoid paradoxical anticoagulant effect</li> <li>Dalteparin reversible with protamine: dose 1 mg/100 antiXa IU dalteparin in prior 8 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protamine may cause bradycardia, hypotension</li> </ul>
Factor Xa inhibitors	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban Fondaparinux	8 h 5-13 h* 10-14 h 17-21 h*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Andexanet-alfa, studied for reversal of apixaban, rivaroxaban, edoxaban, and enoxaparin: 400 mg bolus over 15 min, then 480 mg over 2 h†</li> <li>PCCs often used to compensate for these agents after ICH, but use is off-label and has unproven efficacy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Andexanet-alfa associated with thrombotic events.</li> </ul>
Direct thrombin inhibitors	Dabigatran Argatroban Bivalirudin	14-17 h 45 min 25 min	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idarucizumab (humanized Fab fragment) reverses dabigatran: given in single 5 g/100 ml dose, repeated if needed. Not known to be effective on other agents.</li> <li>Activated charcoal if ingested within 1-2 h</li> <li>Can dialyze dabigatran if reversal agent is not available</li> <li>Within 36 h, transfuse cryoprecipitate 10 units, additional units as needed to normalize fibrinogen level (&gt;150 mg/dl)</li> <li>Aminocaproic acid, 4 g in first hour, then 1 g/h for 8 h</li> <li>OR</li> <li>Tranexamic acid, 10 mg/kg 3 times/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idarucizumab associated with headaches</li> </ul>
Fibrinolysis	tPA Tenecteplase	5 min, 12 h until fibrinogen level recovery	<ul style="list-style-type: none"> <li>Within 36 h, transfuse cryoprecipitate 10 units, additional units as needed to normalize fibrinogen level (&gt;150 mg/dl)</li> <li>Aminocaproic acid, 4 g in first hour, then 1 g/h for 8 h</li> <li>OR</li> <li>Tranexamic acid, 10 mg/kg 3 times/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cryoprecipitate may cause thrombotic events, including DIC, transfusion-related lung injury</li> </ul>
Antiplatelet therapy	Aspirin Clopidogrel Ticagrelor Dipyridamole		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hold medication</li> <li>Platelet transfusion or other pharmacological reversal strategies generally NOT needed. PATCH trial found trend toward worse outcomes with platelet transfusion.</li> </ul>	
Uremic platelet dysfunction	BUN >80		<ul style="list-style-type: none"> <li>May try desmopressin 0.3 µg/kg in 50 ml. Limited evidence for efficacy in ICH, but well-established in other pathological bleeding settings</li> </ul>	May cause tachycardia, headache
Thrombocytopenia	Platelet count <50 to 100		<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfuse platelets to achieve platelet count &gt;50,000/µl (a higher threshold up to 100,000/µl may be needed if neurosurgical intervention planned)</li> </ul>	May contribute to volume overload
Factor deficiencies			<ul style="list-style-type: none"> <li>PCC (particularly FEIBA), FFP, or cryoprecipitate, depending upon the specific deficiency</li> <li>Desmopressin for von Willebrand disease, 0.3 µg/kg diluted in 50 ml</li> </ul>	Thrombosis
Moral opposition to blood products			<ul style="list-style-type: none"> <li>The best alternative in most cases is to use aminocaproic acid or tranexamic acid. They reduce ICH expansion, but have equivocal effect on functional outcome.</li> </ul>	

**TABELLA 2.7.2**

Trattamenti farmacologici adoperati oggi per l'emostasi nei pazienti con ICH.

DIC = coagulazione intravascolare diffusa; PCC = complesso pro-trombinasico;

Da: "Schrug, M., & Kirshner, H. (2020). Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. In *Journal of the American College of Cardiology*".[31]

### **2.7.2 Trattamento chirurgico**

Il trattamento del ME e della ICP è di interesse chirurgico. L'aumento pressorio causa l'idrocefalo ostruttivo che rappresenta la vera emergenza coinvolgendo i ventricoli laterali estendendosi anche al terzo e quarto, in aggiunta allo shift della linea mediana risultando in uno schiacciamento del tessuto neuronale. Queste conseguenze devono sempre essere prese in considerazione nel quadro di ICH poiché sono le responsabili della comparsa di alterazioni della coscienza, del coma e dell'anisocoria e non reattività pupillare, le quali devono essere confermate attraverso gli esami di neuroimaging.

Nel dettaglio si prevede un trattamento a step dell'ICP, richiesto se l'elevazione risulta pericolosa, che include il mantenimento della posizione verticale del capo, una via di accesso al collo, la sedazione del paziente, l'osmo-terapia con mannitolo o soluzione ipertonica e iperventilazione temporanea come misura di abbassamento rapido della ICP in attesa di un trattamento chirurgico definitivo.

Il Code ICH ancora non include definitivamente il trattamento chirurgico della ICP secondo le indicazioni appena elencate ma è comunque raccomandato prenderlo in considerazione soprattutto entro la prima ora. [12]

Per l'idrocefalo ostruttivo, per abbassare il tasso di mortalità, la terapia d'emergenza consiste in un drenaggio ventricolare esterno (EVD) per abbassare la pressione e facilitare il drenaggio del liquido cerebrospinale, da operare in pazienti che presentano ipertensione ventricolare (IVH) associata all'idrocefalo ostruttivo e a livelli di coscienza alterati.

Il trattamento chirurgico rappresenta una scelta salvavita, indicato per quadri severi, grandi volumi di ematoma che presentano un rischio, o direttamente un'evidenza, di ME all'imaging o che presentano segni clinici di elevata ICP come le alterazioni di coscienza o alterazioni pupillari.

Il trial di riferimento per il trattamento chirurgico è rappresentato dallo STICH II (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage) [39], ultima versione del 2013, dove si è messo a confronto il trattamento chirurgico con quello farmacologico. Il risultato non ha evidenziato una netta superiorità per la prima opzione se non in un sottogruppo dove ha mostrato un miglior outcome per coloro che rispondevano ai seguenti criteri:

- Età >65 anni;
- GCS 8-12;

- Volume dell'ematoma >35 ml.

Reference	Number of Patients	Outcome (GOS, mRS, or ADL)			Mortality			Conclusion						
		SM (%)	MM (%)	P Value	SM (%)	MM (%)	P Value							
Endelow et al., 2005 <sup>4</sup>	1033 (n = 503 SM vs. n. 530 MM)	<b>At 6 Months GOS Score <math>\geq 3</math> (Not Confirmed with mRS or BI)</b>			<b>At 6 Months</b>			Hematomas $\leq 1$ cm from the cortical surface better outcome in early SM						
		26	24	0.414	36	37	0.707							
Morioka et al., 2006 <sup>5</sup>	1010 (n = 5128 SM vs. n = 882 MM)	<b>At Discharge Mean mRS Score</b>			Not valued			SM improve outcome, particularly in cerebellar hematoma, with no difference between C or SA						
		3.94	2.96	<0.001										
Wang et al., 2008 <sup>6,7</sup>	500 (n = 266 SM vs. n = 234 MM)	<b>At 6 Months ADL Score SM vs. MM (<math>\chi^2</math>)</b>					<b>At 6 Months SM vs. MM (<math>\chi^2</math>)</b>					Early stage (within 7–24 hours) surgery as the optimal time-window with fewer complications		
		<7 hours	P Value	7–24 hours	P Value	>24 hours	P Value	<7 hours	P Value	7–24 hours	P Value		>24 hours	P Value
		17.3	0.001	10.4	0.001	0.66	0.414	12.2	0.001	11.37	0.001		0.017	0.896
Mendelow et al., 2013 <sup>5</sup>	601 (n = 305 SM vs. 292 MM)	<b>At 6 Months Favorable GOSE</b>			<b>At 6 Months Prognosis-Based Mortality</b>			Patients in poor prognosis group were more likely to have favorable outcome with a surgical treatment						
		<b>Poor Prognosis</b>	<b>Good Prognosis</b>	<b>P Value</b>	<b>Poor Prognosis</b>	<b>Good Prognosis</b>	<b>P Value</b>							
		SM, 41%	MM, 38%	0.367	SM, 18%	MM, 24%	0.095							

**TABELLA 2.7.3**

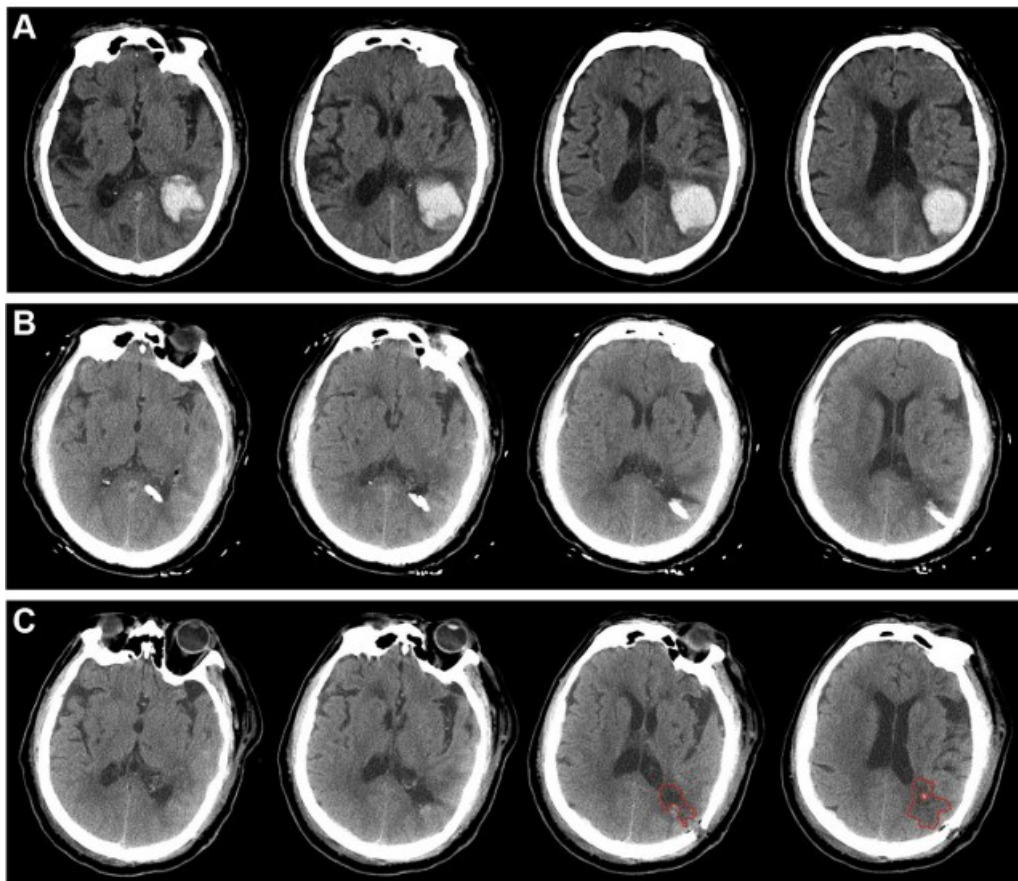
Riepilogo studi multicentrici randomizzati per la comparazione tra approcci terapeutici farmacologici e chirurgici. SM= trattamento chirurgico; MM= trattamento medico

Nel 2008, Wang et al hanno condotto uno studio per comparare il timing chirurgico tra i pazienti ultraearly (<7 ore dall'insorgenza dei sintomi), early (7-24 ore) e i delayed (>24 ore). I risultati hanno indicato un miglior outcome per gli early mentre operare <7 ore ha riportato un maggior rischio di recidiva del sanguinamento e al contrario aspettare troppo correlava con complicanze severe. [40]

Nell'ottica generale della sempre minor invasività di intervento, nel 2018 è stata condotta una meta-analisi di comparazione tra le varie opzioni chirurgiche dove la craniotomia convenzionale ha riportato risultati peggiori rispetto alla chirurgia mini invasiva (MIS) in termini di recidiva di sanguinamento e ripresa funzionale. Questa tecnica prevede un'incisione e il drenaggio dell'ematoma con la successiva, e ancora dibattuta, aggiunta di terapia fibrinolitica. [41]

Anche la MIS è stata ampiamente valutata con lo studio ENRICH (Trial of Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage) [42] dove si è confermato che, nei pazienti che possono essere operati entro le prime 24 ore, l'evacuazione dell'ematoma tramite MIS ha dato una prognosi migliore a 180 giorni rispetto ad altri approcci. La procedura chirurgica è simile al metodo descritto da Mould et al. [43] con il paziente in anestesia generale, si inserisce una cannula da 10 French nel centro dell'ematoma

utilizzando il frame stereotassico in base alla TC preoperatoria, posizionandone la punta a due terzi della lunghezza dell'asse maggiore. La procedura deve evitare le aree critiche della funzione corticale e la lesione dei principali vasi sanguigni. Il giorno successivo viene eseguita una TC postoperatoria per confermare il posizionamento della canula e il volume ematoma residuo (figura 2.7.2): se  $>20$  ml o superiore alla metà del volume iniziale, si procede alla somministrazione intra-clot di urochinasi ( $1,0 \times 10^4$  UI, ogni 8 ore per 1–3 giorni, oppure fino a quando l'ematoma residuo diventava  $<10$  ml) (figura 2.7.5).

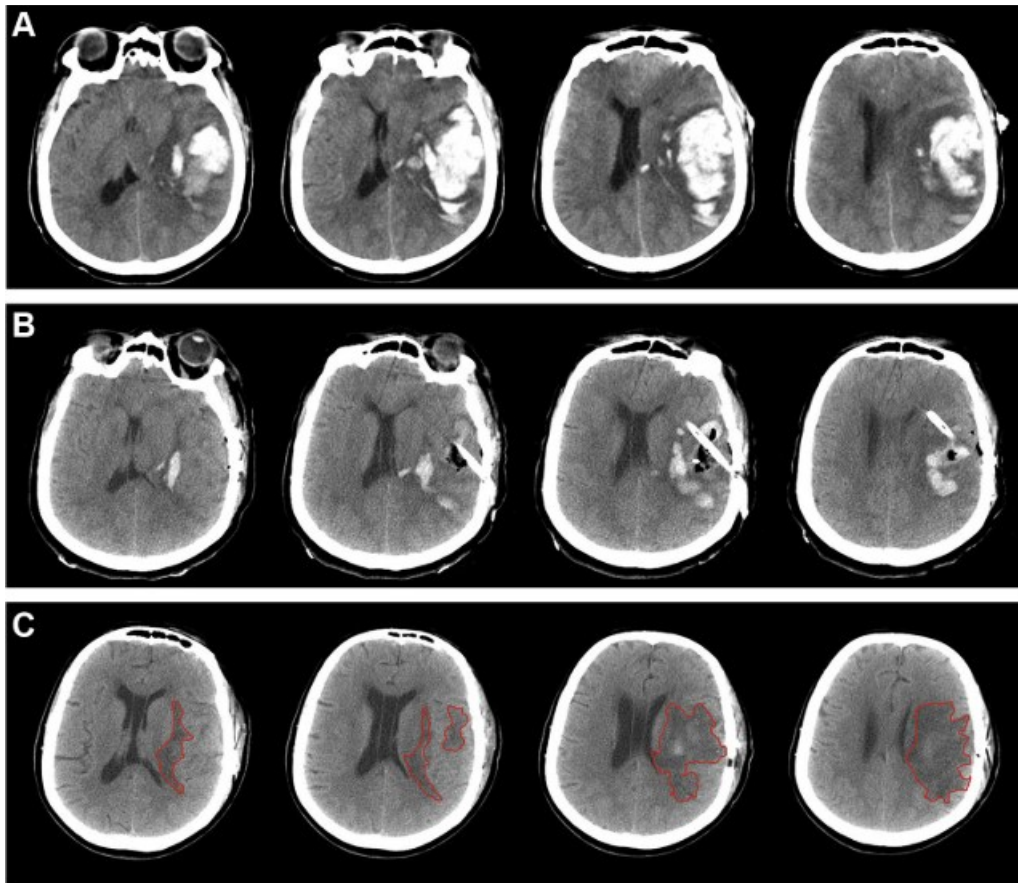


**FIGURA 2.7.2**

Risultati di un intervento con tecnica stereotassica (SA); in (A) la TC senza contrasto preoperatoria; (B) TC senza contrasto al terzo giorno post-operatorio; (C) TC al giorno 7 post-operatorio.

Un'altra opzione è rappresentata dalla chirurgia endoscopica (ES) dove si procede all'evacuazione sempre sotto anestesia generale secondo i metodi indicati da Kuo et al. [45]. In base alla TC preoperatoria, l'accesso chirurgico viene scelto lungo la distanza più breve tra la superficie corticale e l'ematoma e viene praticata un'incisione lineare del cuoio capelluto lunga 3 cm e realizzato un foro di trapanazione del diametro di 2,0

cm. Aperta la Dura madre, sempre tramite cannula di 10 Fr viene punto l'ematoma nel suo centro. Creato il canale si procede ad aspirare con un endoscopio a rod-lens con l'aiuto di un coagulatore bipolare per i punti emorragici (figura 2.7.3, figura 2.7.4).



**FIGURA 2.7.3**

Risultati di un intervento con tecnica Endoscopica (ES); in (A) la TC senza contrasto preoperatoria; (B) TC senza contrasto al terzo giorno post-operatorio; (C) TC al giorno 7 post-operatorio.

Nonostante gli sviluppi riportati a oggi restano due le principali opzioni chirurgiche:

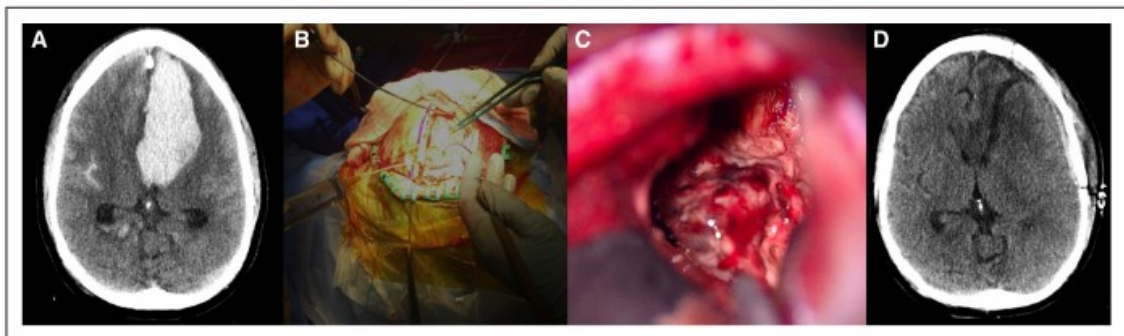
- La **craniotomia d'emergenza** (Emergent Open Craniotomy) come misura salvavita nelle ICH sopra-tentoriali la quale consiste nella rimozione di un lembo osseo, trattamento dell'ematoma e sostituzione del lembo rimosso senza una seconda procedura e suoi relativi rischi. Considerata l'operazione tradizionale, è efficace per decomprimere ma non promuove un'indipendenza funzionale e dunque la scelta deve essere discussa attentamente [12]

Indicativamente, la craniotomia trova maggiore considerazione nelle emorragie lobari superficiali, accessibili chirurgicamente, nei quadri con marcato effetto massa, nei pazienti con peggioramento neurologico progressivo.

- la **craniectomia decompressiva**, valutata dallo studio SWITCH prevede invece il sollevamento del lembo osseo, l'evacuazione dell'ematoma e il riposizionamento successivo del lembo conservato in precedenza. Lo svantaggio in questo caso risiede nella necessità di una cranio-plastica secondaria ma ciò si rende necessario per trattare l'espansione del tessuto cerebrale e facilitare il trattamento della ICP. [45]

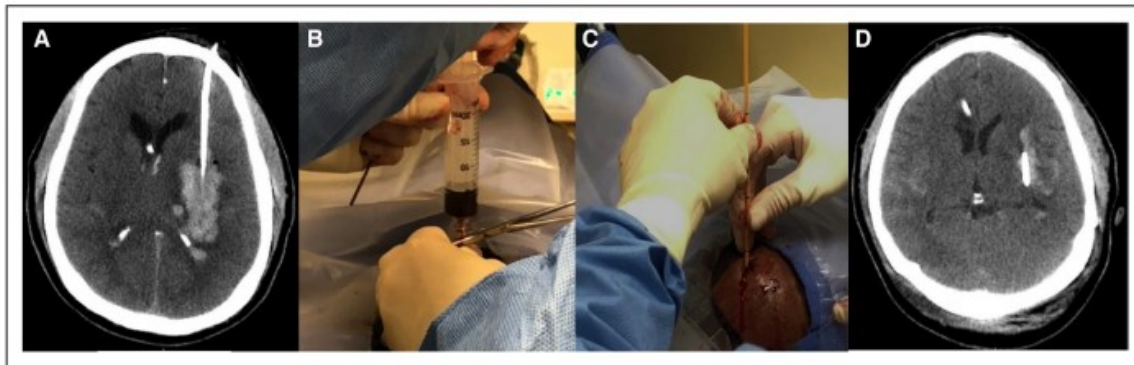
La tecnica senza evacuazione dell'ematoma può essere considerata anche per pazienti adulti non comatosi (GCS 8-13), ICH profonde di grandi volumi (30-100 ml) e deficit neurologici severi (NIHSS 10-30) entro 72 ore dall'insorgenza per abbattere il rischio di morte e di gravi sequele (valutate alla Rankin Scale con punteggio 5-6) [38]

- Per le emorragie cerebellari con volumi >15 ml o segni neurologici è fortemente raccomandato eseguire una decompressione sub-occipitale per alleviare idrocefalo e compressione del tronco con evacuazione dell'ematoma con o senza EVD.



**FIGURA 2.7.4**

Intervento di chirurgia open per l'evacuazione di ICH dopo dimostrazione del volume tramite TC (81 ml): (A) l'ematoma preoperatorio, (B)(C) craniotomia open con evacuazione del coagulo e dei residui ematici, (D) TC che mostra il volume residuo di 5 ml.



**FIGURA 2.7.5**

Intervento in MIS (minimally invasive), dopo riscontro di un volume di 44 ml (A). in (B) l'aspirazione durante l'intervento e (C) posizionamento catetere di drenaggio per residui. (D) TC post-intervento mostra volume residuo <15 ml.

Gli interventi di craniectomia decompressiva (DC) vengono suddivisi in primaria e secondaria su base temporale e causale che ha richiesto l'intervento.

La DC primaria viene eseguita più frequentemente per lo stato di sofferenza cerebrale dato dal contatto tra tessuto neuronale e componenti ematici e il rischio di elevazione della ICP.

Le considerazioni riguardo questo approccio trovano un alto tasso di concordanza tra operatori per le dimensioni della DC che devono essere tra 12 e 15 cm, e soprattutto sulla gestione secondo preferenza del chirurgo nella decisione o meno di evacuare lesioni circoscritte o intraparenchimali. L'opzione di non evacuare proposta in precedenza trova un grado accordo minore, mentre è più accolta l'opzione di monitoraggio della ICP dopo DC tramite monitoraggio neuroradiologico. [46]

La DC secondaria è impiegata in trattamenti a step di invasività per il monitoraggio della ICP per il quale si trova un livello di accordo elevato ma all'esito finale contribuiscono più la patologia cerebrale e la fisiopatologia dell'ematoma. A oggi rimane discusso il suo utilizzo, considerato potenzialmente utile ma da applicare selettivamente per sottogruppi di pazienti e i benefici che possono davvero esserne tratti.

Questo tipo di intervento non è scevro da complicanze, tra cui vanno annoverate sicuramente le infezioni del sito chirurgico, le alterazioni nel riassorbimento del liquor, e l'espansione dell'ematoma. Quest'ultima rappresenta la voce più comune e anche più mortale nei pazienti che vengono operati per DC, soprattutto se si correla a CID o

piastrinopatie, possibilmente già correlate all'evento precedente, pertanto nel periodo post-operatorio è necessario monitorare con una TC encefalo post-chirurgica. [47]

Le alterazioni di riassorbimento del liquor possono riguardare l'igroma sottodurale e l'idrocefalo. L'igroma può essere facilitato dalla rottura dell'aracnoide tramite l'intervento chirurgico per il quale l'alterazione della meninge provoca uno sbilanciamento tra produzione e riassorbimento del liquor. La manipolazione chirurgica crea un effetto valvola unidirezionale, con un gradiente pressorio tra gli emisferi dovuto alla riduzione della ICP e dall'alterazione del tessuto cerebrale nella sua forma.

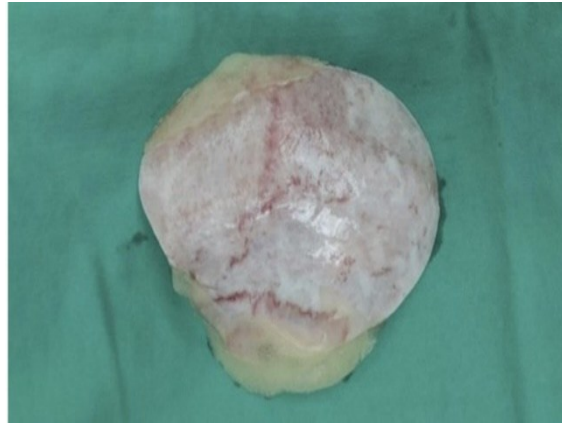
L'idrocefalo invece si verifica in una percentuale che può arrivare al 30% dei casi e agisce negativamente sulla prognosi. Alla base abbiamo un'alterazione della circolazione del liquor che può essere risolto con la cranioplastica oppure continuare fino a richiedere un drenaggio ventricolo-peritoneale (DVP). Le indicazioni per attuare tale soluzione sono una pressione del liquor lombare  $>180$  mmHg, la possibile sintomatologia tipica dell'idrocefalo normoteso e la concomitante assenza di controindicazioni alla chirurgia. La maggiore complicanza correlata è la perdita di liquor stesso, che può causare complicanze della ferita chirurgica e prolungamento dei tempi di ripresa. [48]

Le alterazioni comportate da una DC possono riguardare anche la guarigione cutanea nel caso sia danneggiata l'arteria temporale superficiale con successiva riduzione del flusso sanguigno al lembo cutaneo e possibile necrosi dei tessuti circostanti.

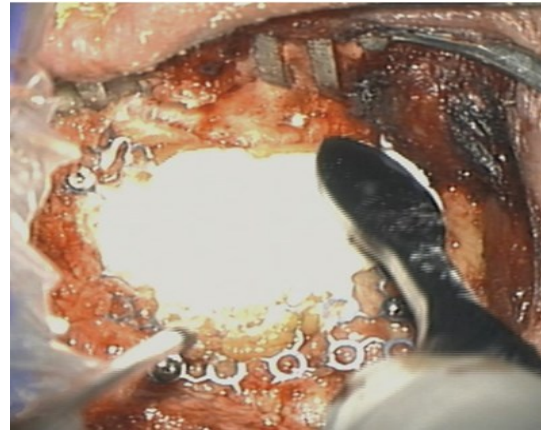
Grazie all'impiego di copertura antibiotica tale evenienza oggi è diminuita molto ma rimane nel 7% dei casi. Probabilmente sulla base dell'alterazione del flusso del LCR abbiamo ancora la cosiddetta Sindrome del Trapanato, ovvero una sintomatologia riscontrata in pazienti operati di DC, più correlata ad ampi difetti cranici, che comprende: cefalea, vertigini, irritabilità, epilessia e alterazioni psichiatriche. Effettuare la cranioplastica precocemente può aiutare ad abbatterne l'incidenza, ma tuttora non è raccomandata per il rischio infettivo. [48, 51]

Riguardo la cranioplastica non sempre è possibile riutilizzare l'osso autologo prelevato pertanto la scelta deve ricadere sull'utilizzo di protesi di diversi materiali. Attualmente le opzioni più utilizzate sono:

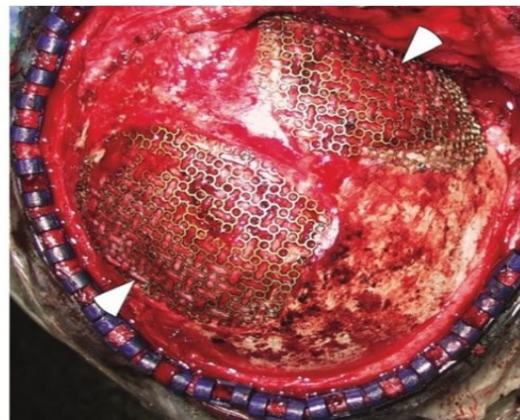
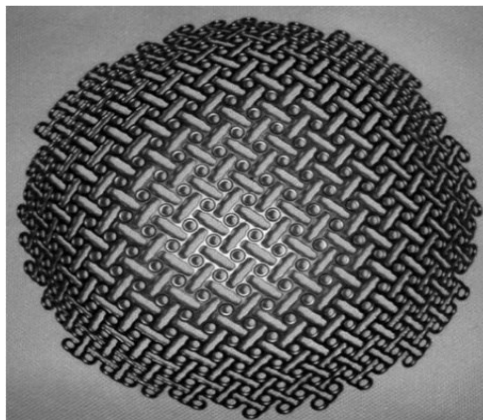
- **Osso autologo**, prelevato in precedenza durante la craniectomia, conservato in banche apposite. L'utilizzo è preferibile per il mancato inserimento di un corpo letto come estraneo dall'organismo, il rapido attecchimento e reintegro. Diventa inutilizzabile se fratturato o se le dimensioni risultano non più adeguate o ci sono stati eventi infettivi dopo il riposizionamento.



- **Idrossiapatite**, fosfato di calcio normalmente prodotto dalla minerale ossea ma che può essere riprodotto sinteticamente. Impiegato insieme a una rete (mesh) in titanio per una maggior resistenza che lo rende utilizzabile anche per pazienti pediatrici. Presenta difetti di fragilità e una bassa resistenza alla trazione insieme ad alta incidenza di infezioni. [51]



- **Titanio**, sotto forma di mesh o piastra, utilizzata da sola o insieme ad altri materiali per maggior rinforzo. Presenta buona resistenza, malleabilità e proprietà antinfiammatorie, quindi basso rischio di infezioni. [51]



- **Peek** (polietere chetone), polimero semi-cristallino radiotrasparente inerte e sterilizzabile con vapore o raggi gamma. Hanno una buona resistenza, spessore ed

elasticità quasi come la corticale ossea e rappresentano l'opzione più moderna oggi grazie alla possibilità di stampa 3D.

In conclusione, il trattamento chirurgico dell'emorragia intracerebrale spontanea rappresenta ad oggi un argomento molto discusso dove anche le linee guida non possono esprimere con certezza quale sia l'intervento più adeguato. La scelta ricade sul chirurgo e sull'esperienza del personale sanitario che devono personalizzare il trattamento in base al paziente, alle caratteristiche cliniche e neuroradiologiche.

Le diverse opzioni riportate, dalla craniotomia alla chirurgia mininvasiva, non possono essere considerate come soluzioni uniche ma come strumenti complementari da applicare in contesti selezionati.

Il trattamento dell'ICH richiede dunque un'integrazione costante della valutazione clinica, dell'imaging e del giudizio neurochirurgico.

Riguardo al timing dell'intervento questo è molto variabile in base alla casistica dell'ICH poiché fattori come la rapidità della diagnosi, il trasferimento alla struttura di cura, i ritardi legati al consenso e all'arruolamento, e la disponibilità della sala operatoria cambiano da un contesto sanitario all'altro. Alcuni autori hanno sostenuto la necessità di un'evacuazione più precoce dell'ICH rispetto ai trial precedenti, mentre altri hanno osservato che un intervento troppo precoce può aumentare il rischio di risanguinamento o rendere meno efficace l'evacuazione dell'ematoma. [10]

Le analisi degli studi STICH, eseguiti con l'intento di eseguire una chirurgia precoce, insieme allo studio MISTIE III che mirava ad avviare la chirurgia il prima possibile dopo lo screening delle cause e la dimostrazione della stabilità del volume dell'ICH, hanno mostrato che il rapporto tra timing chirurgico e outcome non è lineare.

Per la probabilità di ottenere un punteggio mRS tra 0 e 3 è stata identificata una soglia di 62 ore, oltre la quale era più probabile un esito funzionale peggiore; un intervento più precoce non ha modificato il beneficio.

Riguardo la mortalità è stata invece individuata una soglia di 48 ore, oltre la quale aumenta la probabilità di morte e operare prima invece non portava ulteriori benefici. [10]

## 2.8 Prognosi e follow up

Le ICH hanno una prognosi vitale infausta, con una mortalità del 34% a 3 mesi, del 59% a 1 anno e dell'82% a 10 anni. Anche la prognosi funzionale è sfavorevole, con dei tassi di dipendenza del 12-39% dei sopravvissuti. I fattori predittivi di prognosi infausta sono molteplici: un grande volume iniziale, l'espansione dell'ICH nel corso delle prime ore, un'età elevata, un punteggio di Glasgow basso al momento del ricovero, la posizione e l'estensione [2].

Poiché l'ICH è associata con un alto tasso di comorbidità e mortalità, determinare la prognosi del paziente con accuratezza è importante anche per poter aiutare i familiari nell'intraprendere una scelta di un approccio medico aggressivo oppure se focalizzarsi su un trattamento più palliativo. [24]

Gli strumenti che abbiamo per valutare la prognosi sono diversi, tra cui spicca sicuramente la ICH score [29].

Tale strumento nasce dall'esigenza di una scala prognostica rapida e standardizzata per poter comunicare meglio tra operatori sanitari, come lo è stato per la GCS e altre.

Per essere applicabile in modo generale, una scala di grading clinico deve essere sufficientemente semplice da utilizzare senza una formazione specifica, conoscenze statistiche o un impegno eccessivo di tempo. Deve inoltre essere affidabile nella stratificazione dei pazienti e basarsi su elementi associati all'outcome, valutati nell'ambito della pratica clinica di routine.

L'ICH Score, proposto da Hemphill et al. nel 2001, rappresenta una scala prognostica semplice e rapidamente applicabile, basata su GCS, età, volume dell'ematoma, sede infratentoriale ed estensione intraventricolare, con valore predittivo della mortalità a 30 giorni. [52]

Racchiude fattori correlati a un esame neurologico di base (GCS), a una caratteristica iniziale del paziente (età) e alla neuroradiologia iniziale (volume dell'ICH, presenza di IVH, origine infratentoriale/sovratentoriale).

La scala assegna punti in base a cinque componenti:

- GCS 3-4 = 2 punti, 5-12 = 1, 13-15 = 0.
- Volume ematoma  $\geq 30$  cm<sup>3</sup> = 1 punto.
- IVH presente = 1 punto.

- Origine infratentoriale = 1 punto.
- Et   $\geq 80$  anni = 1 punto.

Il punteggio totale va da **0 a 6**.

**TABLE 3. Determination of the ICH Score**

Component	ICH Score Points
GCS score	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICH volume, cm <sup>3</sup>	
$\geq 30$	1
<30	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
$\geq 80$	1
<80	0
Total ICH Score	0–6

GCS score indicates GCS score on initial presentation (or after resuscitation); ICH volume, volume on initial CT calculated using ABC/2 method; and IVH, presence of any IVH on initial CT.

Un altro strumento di valutazione utilizzato   la Modified Rankin Scale (mRS). [29]

Nel corso degli anni, la mRS si   affermata come misura di outcome primaria in quasi tutti gli studi sull'ictus acuto, nonostante sia considerata una scala monodimensionale di disabilit . Le patologie neurochirurgiche sono complesse e le scale a singolo item potrebbero non essere in grado di cogliere a fondo la complessit  del problema clinico.

[53]

Grade	Description
0	No symptoms
1	No significant disability: has symptoms, but able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability: unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend own bodily needs without assistance.
5	Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Nella valutazione prognostica post-operatoria e di ripresa funzionale una scala di comune utilizzo è la GOS (Glasgow Outcome Scale).

La GOS mira a valutare l'esito dopo un trauma cranico. È composta da cinque gradi.

Può essere utile per stimare i bisogni del paziente, come ad esempio la necessità di riabilitazione dopo un danno cerebrale. Esiste anche una versione estesa (GOSE - extended GOS) che prende in considerazione otto parametri rispetto ai cinque tradizionali ed è più sensibile nel distinguere sfumature di recupero funzionale, più utile negli studi clinici e nella valutazione più fine dell'outcome. [54]

Grade	Description
1-Death	No recovery of consciousness – Death
2-Persistent vegetative state	Severe damage with prolonged state of unresponsiveness and a lack of higher mental functions
3-Severe disability	Severe injury with permanent need for help with activities of daily living
4-Moderate disability	Does not require assistance in everyday life, employment is possible but may require special equipment
5-Low disability	Light damage with minor neurological and psychological deficits

Oltre alle dimensioni dell'emorragia e ai deficit clinici iniziali, tra i fattori che sembrano predire un esito complessivamente sfavorevole vi sono qualsiasi deterioramento neurologico precoce, le emorragie in sedi profonde e l'età con il relativo stato funzionale di base.

Quando la prognosi clinica non è chiara, si dovrebbe privilegiare un tempo di osservazione più lungo e continuare il trattamento di supporto.

La ripresa dopo emorragia intracerebrale è spesso più lenta rispetto a quella osservata negli ictus ischemici di gravità simile, e gli esiti potrebbero dover essere valutati a tempi più tardivi per cogliere l'intera entità del potenziale recupero. [31]

La mortalità nel primo mese dopo un'ICH rimane elevata, arrivando al 27%–50%, e la maggior parte dei pazienti che sopravvivono risulta funzionalmente dipendente al momento della dimissione ospedaliera. La causa più comune di morte durante il ricovero

iniziale è la limitazione o la sospensione dei trattamenti di supporto vitale. I fattori più impattanti in un decesso precoce sono quelli racchiusi nell'ICH score.

### **Cognizione**

È importante considerare aspetti di grande impatto sulla qualità di vita del paziente e sulla sua autonomia dopo ICH e uno dei principali domini neurologici compromessi dall'ICH è la cognizione. Al momento dell'evento acuto si osserva un calo improvviso delle funzioni cognitive e alcuni pazienti mostrano un certo recupero nel post; tuttavia, nel tempo è molto comune una progressiva e graduale riduzione delle capacità cognitive nell'arco di diversi anni. [10]

Nei pazienti senza demenza preesistente, uno studio ha mostrato un declino cognitivo nel 37% dei casi durante il follow-up; in un altro studio, il 14% dei pazienti sviluppava demenza entro il primo e un ulteriore 14% entro 4 anni. I pazienti che presentavano declino cognitivo dopo ICH avevano più frequentemente, all'imaging, una marcata atrofia corticale, siderosi superficiale ed erano in media più anziani. [10, 59]

### **Epilessia**

I pazienti con ICH sono anche a rischio di sviluppare crisi epilettiche tardive, in genere definite come crisi che si verificano oltre 7 giorni dopo l'emorragia iniziale. Il rischio più elevato di sviluppare epilessia dopo ICH si osserva nel primo anno, con un'incidenza riportata in diversi studi di popolazione compresa tra il 7% e l'11%. Alcuni studi con follow-up fino a 20 anni hanno mostrato un lieve aumento dell'incidenza dopo il primo anno, con un rischio di crisi del 12% a 5 anni e del 13,5% a 20 anni dopo l'ICH. I fattori di rischio per le crisi tardive includono il coinvolgimento corticale dell'ICH, la presenza di crisi precoci, un volume emorragico maggiore e un'età inferiore a 65 anni. L'epilessia post-ictus non risulta indipendentemente associata a un peggior outcome a lungo termine, una volta corretti gli altri marcatori di malattia dei piccoli vasi cerebrali, anche se sono necessari ulteriori studi. [10, 60]

### **Recidiva**

Dopo un'ICH iniziale, il rischio di recidiva è aumentato rispetto ai soggetti senza una precedente emorragia. Uno studio monocentrico ha rilevato tassi di recidiva del 7,8% per anno nei pazienti con ICH lobare e del 3,4% per anno nei pazienti con ICH non

lobare, con un rischio complessivo durante lo studio di circa il 20% nelle forme lobari e del 7% in quelle non lobari. Una meta-analisi di 21 studi ha riportato un rischio annualizzato di recidiva compreso tra 1,8% e 7,4% nel primo anno dopo ICH e tra 2% e 2,4% considerando tutti gli anni di follow-up. [61]

La pressione arteriosa rimane un importante fattore di rischio per la recidiva emorragica. Sebbene classicamente l'ipertensione sia associata alle emorragie profonde e la sede lobare sia più tipicamente legata all'angiopatia amiloide cerebrale (CAA), un controllo pressorio inadeguato è associato alla recidiva sia delle ICH lobari sia di quelle non lobari. [10]

Questo sottolinea che il controllo della pressione arteriosa è importante non solo nella prevenzione delle emorragie ipertensive, ma anche perché, in presenza di una vasculopatia alterata da (CAA), una pressione non ben controllata può aumentare il rischio di ICH. Dopo un'ICH correlata a CAA, il rischio di recidiva è più alto rispetto alle ICH dovute ad altre cause, e aumenta con un maggiore carico di micro-sanguinamenti (CMBs). Nei pazienti con ICH non correlata a CAA, il rischio di recidiva aumenta solo in presenza di più di 10 CMBs, suggerendo che in questi casi sia presente anche una CAA sottostante oltre all'altra causa di ICH. [62]

## **2.9 Conclusioni**

L'ICH rimane una lesione neurologica devastante, con una prognosi ancora ostinatamente sfavorevole. La gestione efficace dei pazienti con ICH richiede: 1) affrontare rapidamente e in parallelo le cause della riduzione dello stato di vigilanza, correggere l'ipertensione e invertire la coagulopatia; 2) identificare e trattare il meccanismo sottostante dell'emorragia; e 3) fornire un'assistenza specialistica in una unità di terapia intensiva neurologica.

Anche se resta ancora molto da fare in questo campo, i trial clinici più recenti stanno mostrando segnali incoraggianti, sia sul versante medico sia su quello chirurgico. Si può sperare che, come accaduto recentemente per l'ictus ischemico, anche nel trattamento dell'ICH acuta siano vicini progressi capaci di cambiare davvero la pratica clinica. [31]

## **Capitolo Tre: Oggetto e scopo dello studio**

L'emorragia cerebrale spontanea è una patologia che colpisce soprattutto la fascia degli adulti-anziani, caratterizzata da elevata mortalità e laddove l'evento non conduca direttamente all'exitus del paziente, la qualità di vita ne risulta profondamente influenzata.

L'oggetto di questo studio è analizzare i fattori prognostici per poter capire meglio quali siano quelli più impattanti sull'esito, sulla prognosi e sulle condizioni di vita successive all'evento emorragico.

### **3.1 Materiali e metodi**

Per questa analisi sono stati selezionati una serie di pazienti che nel periodo compreso tra Gennaio 2020 e Dicembre 2024, sono stati sottoposti a intervento chirurgico per emorragia cerebrale lobare presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria – Ospedali Riuniti di Ancona.

Lo studio ha incluso 35 pazienti in totale nella sua ultima revisione dopo aver analizzato i referti e le cartelle cliniche dei pazienti per poter definire il campione secondo le caratteristiche dell'ICH.

La conferma del reperto di un'emorragia intracerebrale spontanea è stata valutata tramite l'esaminazione dei referti sulla piattaforma di archiviazione delle immagini PACS. Per ogni paziente è stata valutata la cartella clinica e/o la lettera di dimissione archiviata presso il reparto di Neurochirurgia.

Tramite piattaforma OrmaWeb dell'azienda ospedaliera universitaria delle Marche sono stati analizzati i diari di intervento e le annotazioni del chirurgo a capo dell'equipe.

La raccolta dei dati è stata completata con interviste telefoniche ai pazienti o loro prossimi congiunti, condotte nel mese di Novembre 2025 previa autorizzazione da parte del direttore della Clinica di Neurochirurgia, nel rispetto della privacy e del segreto professionale.

### **3.2 Materiale clinico**

Dalla documentazione clinica, dunque cartelle cliniche e lettere di dimissioni, sono stati ricavati: dati anagrafici, dati clinici, eventuali comorbidità (ipertensione, angiopatia

amiloide, diabete e altre), uno di farmaci anticoagulanti/antiaggreganti, dinamica dell'evento di emorragia cerebrale (evento o ambiente in cui si trovava al momento il paziente) e GCS all'ingresso.

Per ulteriore valutazione neurologica è stata applicata la scala GOS (Glasgow Outcome Scale) calcolata a un mese e un anno dall'intervento.

La scala GOS è articolata su cinque gradi di compromissione:

1 = Morte;

2 = Stato vegetativo persistente (prolungato stato di non-responsività e mancanza di evidenti funzioni corticali);

3 = Grave disabilità (cosciente, ma disabile), dipendenza permanente nella vita quotidiana;

4 = Moderata disabilità, il paziente è indipendente nelle attività della vita quotidiana, ma potrebbe richiedere accortezze particolari per essere impiegato lavorativamente;

5 = Buon recupero, ripresa delle attività abituali con possibili deficit neurologici o psicologici minori.

### **3.3 Materiale neuroradiologico**

Sono state analizzate retrospettivamente le immagini e i referti delle TC cerebrali utilizzando il software ospedaliero di archiviazione della diagnostica per immagini (PACS). Dalle immagini preoperatorie sono state ricavate le informazioni e le caratteristiche della lesione quali:

- Shift della linea mediana (mm, a livello del forame di Monro)
- Interessamento ventricolare (sfondamento ventricolare con emo-ventricolo)
- Erniazioni cerebrali
- Dimensione dell'ematoma, formula dell'ellissoide a tre assi distinti

$$V = \frac{4}{3}\pi abc$$

dove a, b, e c rappresentano i 3 assi spaziali, rispettivamente il diametro antero-posteriore, la larghezza binomiale e l'altezza cranio-caudale sulla fetta assiale massima

### 3.4 Analisi Statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante l'utilizzo del Test del  $X^2$  (test del chi-quadro); è stato preso in considerazione un valore di P value  $< 0.05$  come livello di significatività.

## Capitolo Quattro: Risultati

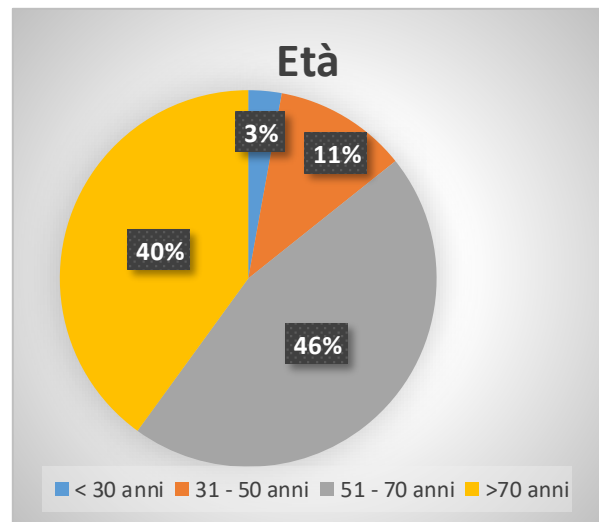
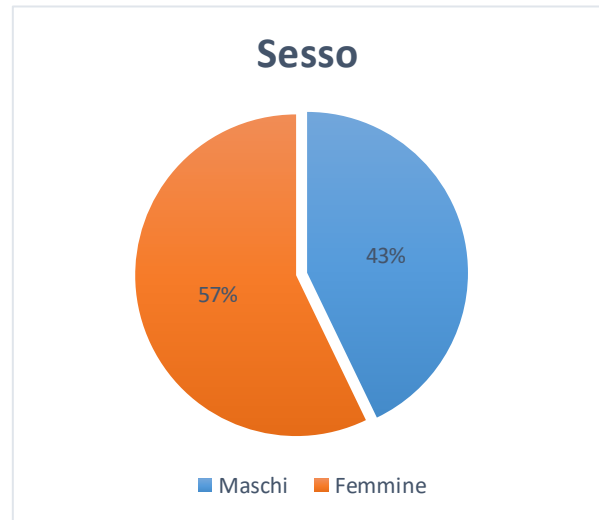
### 4.1 Materiale clinico

Il campione di 35 pazienti è composto da 15 uomini (43%) e 19 donne (57%), con un'età compresa tra i 18 e 82 anni, con una media di 63 anni.

Di questi al momento dell'evento:

- 1 paziente aveva un'età inferiore ai 30 anni (3%),
- 4 pazienti avevano tra i 30 e 50 anni (14%),
- 16 pazienti avevano tra i 50 e 70 anni (46%)
- 14 pazienti avevano un'età  $>70$  anni (40%).

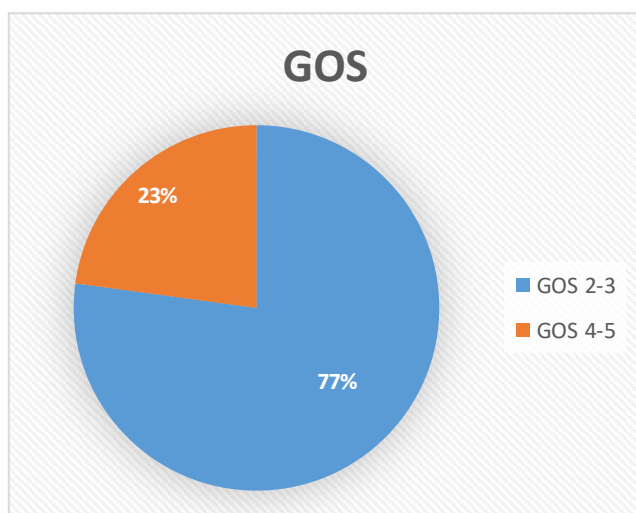
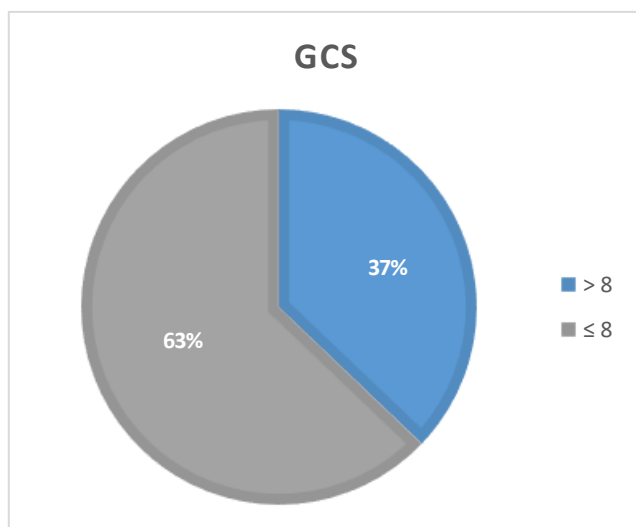
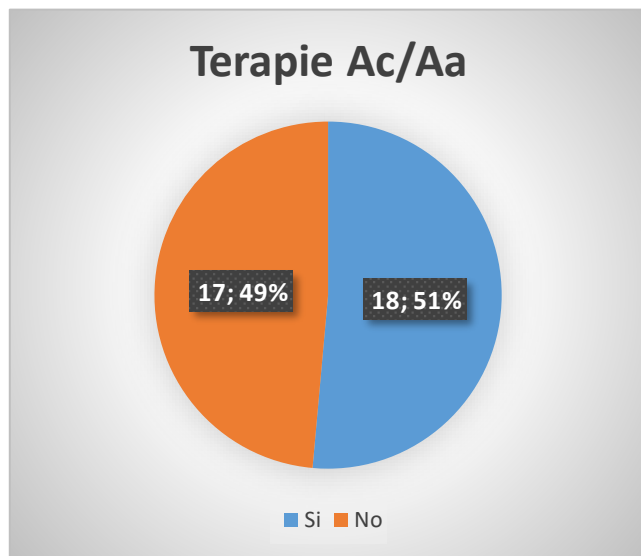
Per l'analisi statistica è stato utilizzato un cut-off fissato sui 50 anni di età; nel campione abbiamo 5 pazienti (17%) con età inferiore al cut-off e i restanti 30 (83%) pazienti classificati nel range superiore.



Riguardo la presenza di terapie in atto, 17 pazienti (48%) non assumevano farmaci della classe antiaggreganti/anticoagulanti al momento dell'evento mentre i restanti 18 (52%) assumevano terapie.

Al momento dell'evento parte del campione ha subito un'alterazione dello stato di coscienza, in particolare abbiamo riscontrato un totale di 13 pazienti (37%) che presentavano un GCS al momento del ricovero > 8, mentre i restanti 22 pazienti (63%) presentavano un punteggio GCS ≤ 8.

La clinica post-intervento e la qualità di vita è stata infine valutata con la scala GOS sia a un mese che un anno e nel nostro campione sono stati riscontrati i seguenti risultati: la maggior parte del campione per un totale di 27 pazienti (77%) ha riportato un punteggio GOS nella fascia inferiore (GOS 2-3), e solamente 8 pazienti (23%) hanno riportato un punteggio più alto (GOS 4-5).



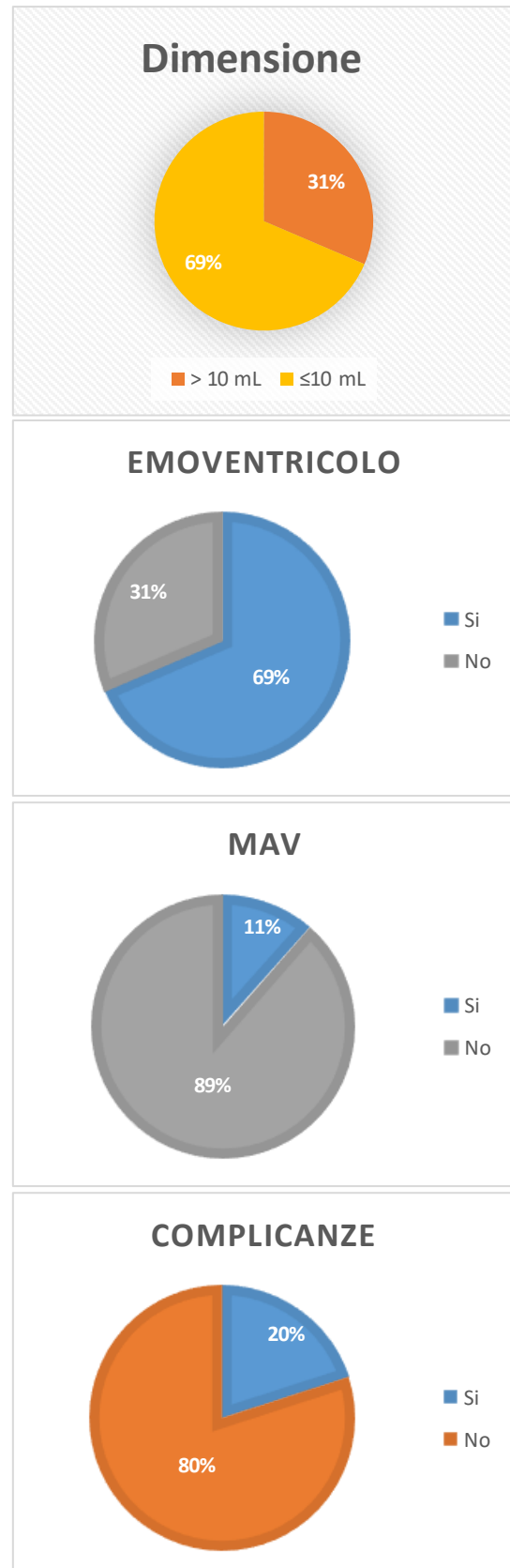
## 4.2 Materiale neuroradiologico

Riguardo alle dimensioni dell'ematoma questo è stato valutato alla TC encefalo secondo i criteri dell'ellissoide riportati sopra. Per coloro che non presentavano un volume calcolabile prima dell'intervento chirurgico per mancanza di referto o non recuperabile è stato calcolato sulla base del vuoto post-intervento (ex-vacuo).

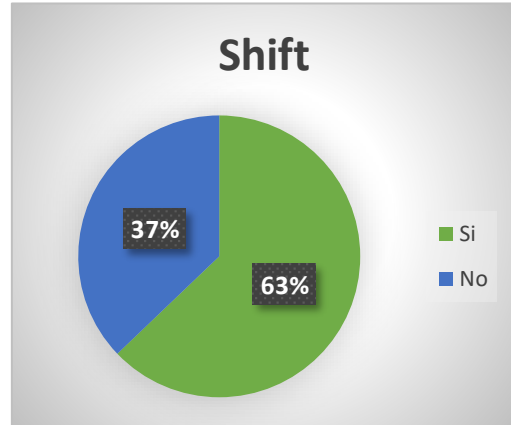
È stato suddiviso in due range in base al volume occupante con un cut-off di 1000 mm<sup>3</sup>; nel nostro campione abbiamo 11 pazienti (31%) con un valore superiore al cut-off e i restanti 24 pazienti (69%) con un volume inferiore al cut-off.

In seguito alla lesione è stata riscontrata la presenza di sfondamento ventricolare con inondazione delle cavità e riscontro di sangue all'interno dei ventricoli cerebrali. Nel nostro campione, 11 pazienti (31%) non presentavano emo-ventricolo mentre nella restante porzione di 24 pazienti (69%) è stata riscontrata tale caratteristica.

Nella selezione pazienti è stata valutata anche la presenza di malformazioni vascolari (MAV) e in 4 pazienti (11%) è stato riscontrato tale reperto mentre i restanti 31 (89%) non ne erano affetti.



Abbiamo preso in considerazione la presenza di erniazione cerebrale come complicanza dovuta alla formazione dell'ematoma. Il campione si è così diviso: un totale di 7 pazienti (20%) ha sviluppato complicanze, mentre i restanti 28 pazienti (80%) non hanno presentato tale riscontro.



Un ultimo importante parametro valutato è quello dello spostamento (shift) della linea mediana dovuto alla presenza dell'ematoma all'interno del parenchima. Nel nostro campione un totale di 22 pazienti (63%) hanno presentato tale riscontro, mentre nei restanti 13 pazienti (37%) non è stato riscontrato.

### 4.3 Analisi statistica

Mediante test del  $X^2$  (chi – quadro) è stata valutata l'associazione tra le variabili. Questo test permette di confrontare le frequenze osservate con quelle attese per capire se una differenza tra le variabili è dovuta al caso o se esiste invece una reale associazione. Quindi calcolando l'inferenza statistica possiamo dire se le variabili considerate sono indipendenti o meno.

**TABELLA 4.3.1**  
Tabella di contingenza e Test  $X^2$  per la valutazione dell'età

età'	GOS		Totale
	0	1	
1	25	5	30
0	2	3	5
Totale	27	8	35

	Valore	gdl	p
$\chi^2$	4.56	1	.033
N	35		

Tabelle di Contingenza			
sesso	GOS		Totale
	0	1	
0	16	4	20
1	11	4	15
Totale	27	8	35

**TABELLA 4.3.2**

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione del sesso

Test $\chi^2$			
	Valore	gdl	p
$\chi^2$	0.216	1	.642
N	35		

Tabelle di Contingenza			
GCS	GOS		Totale
	0	1	
0	15	7	22
1	12	1	13
Totale	27	8	35

**TABELLA 4.3.3**

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione del GCS

Test $\chi^2$			
	Valore	gdl	p
$\chi^2$	2.70	1	.101
N	35		

Tabelle di Contingenza			
anticoagulanti/antiaggreganti	GOS		Totale
	0	1	
0	4	4	8
1	23	4	27
Totale	27	8	35

**TABELLA 4.3.4**

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione delle terapie Anticoagulanti/Antiaggreganti

Test $\chi^2$			
	Valore	gdl	p
$\chi^2$	4.33	1	.037
N	35		

Tabelle di Contingenza

complicanze	GOS		Totale
	0	1	
0	21	6	27
1	6	2	8
Totale	27	8	35

Test  $\chi^2$ 

	Valore	gdl	p
$\chi^2$	0.0270	1	.869
N	35		

**TABELLA 4.3.6**

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione della dimensione dell'ematoma

**TABELLA 4.3.5**

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione delle complicanze

Tabelle di Contingenza

dimensione	GOS		Totale
	0	1	
1	9	2	11
0	18	6	24
Totale	27	8	35

Test  $\chi^2$ 

	Valore	gdl	p
$\chi^2$	0.199	1	.656
N	35		

Tabelle di Contingenza

MAV	GOS		Totale
	0	1	
0	24	7	31
1	3	1	4
Totale	27	8	35

Test  $\chi^2$ 

	Valore	gdl	p
$\chi^2$	0.0118	1	.914
N	35		

**TABELLA 4.3.7**

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione della presenza di MAV

Tabelle di Contingenza

emoventricolo	GOS		Totale
	0	1	
1	19	5	24
0	8	3	11
Totale	27	8	35

TABELLA 4.3.8

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione del riscontro di emo-ventricolo

Test  $\chi^2$ 

	Valore	gdl	p
$\chi^2$	0.177	1	.674
N	35		

Tabelle di Contingenza

shift linea mediana	GOS		Totale
	0	1	
0	13	0	13
1	14	8	22
Totale	27	8	35

TABELLA 4.3.9

Tabella di contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione dello shift della linea mediana

Test  $\chi^2$ 

	Valore	gdl	p
$\chi^2$	6.13	1	.013
N	35		

Dalle precedenti tabelle emergono risultati che sono in linea con quanto previsto dalle linee guida, riportando in sintesi valori significativi per alcune variabili rispetto ad altre:

Parametri	P value	Valore prognostico
Età	<b>0.033</b>	<b>Statisticamente significativo</b>
Sesso	0.642	Non valido
GCS	0.101	Non valido
Terapia Ac/Aa	<b>0.037</b>	<b>Statisticamente significativo</b>
Dimensione	0.656	Non valido
Emo-ventricolo	0.674	Non valido
Complicanze	0.869	Non valido
Shift	<b>0.013</b>	<b>Statisticamente significativo</b>
MAV	0.914	Non valido

## Capitolo Cinque: Discussione

In questa coorte retrospettiva di 35 pazienti operati per emorragia intracerebrale lobare spontanea sono state analizzate le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche presentate al momento pre-intervento per poter predire quali fattori incidono di più sulla prognosi. Dall'analisi condotta è risultato che alcune variabili non sono risultate statisticamente significative mancando in una correlazione con il punteggio ottenuto alla scala di valutazione prognostica GOS, valutata a un mese e un anno di distanza dall'intervento chirurgico.

Tra le variabili non significative rientrano:

- Il sesso, ( $p$  value = 0.642);
- Il punteggio GCS, ( $p$  value = 0.101);
- La dimensione dell'ematoma, ( $p$  value = 0.656);
- L'emo-ventricolo, ( $p$  value = 0.674);
- Lo sviluppo di complicanze, ( $p$  value = 0.869);
- Il riscontro di MAV, ( $p$  value = 0.914);

Come sostenuto dalle linee guida diversi sono i fattori che correlano o che aumentano la probabilità e il rischio di sviluppare un evento emorragico. Dai risultati dell'analisi condotta possiamo confermare che il sesso non ha una notevole importanza nella prognosi come affermato da diversi studi.

Il punteggio del GCS al momento del ricovero o preoperatorio è sicuramente importante per la gestione clinica ma se preso da solo risulta una debole variabile indicativa di prognosi scollegata dal contesto del paziente.

La dimensione dell'ematoma è particolarmente significativa negli studi riportati anche dalle linee guida, specialmente per dimensioni importanti come quelli che superano il cut-off dei >30 ml, largamente indicato come fattore prognostico negativo.

Nel nostro campione non si sono riscontrati volumi tali da superare il cut-off indicato per una ICH grave, probabile motivo alla base della non significatività prognostica risultata dall'analisi condotta; non è da escludere che allargando il campione questa non possa ricalcare l'importanza riscontrata in altre campionature.

Al contrario, sono risultate statisticamente significative alcune variabili quali: l'età, lo shift mediano e la presenza di una terapia anticoagulante/antiaggregante in atto al momento dell'evento.

Queste tre variabili sono anche confermate dalla letteratura scientifica e riportate come tra le più impattanti sulla prognosi.

L'età in particolare è un fattore importante poiché con il proseguire dell'invecchiamento si accumulano una serie di condizioni precarie che possono impattare direttamente sulla funzionalità dell'organismo e indirettamente sulla ripresa funzionale successiva all'evento emorragico contribuendo al basso punteggio di valutazione GOS. Questa caratteristica è ampiamente riportata in letteratura, soprattutto in studi che mettono a confronto diverse fasce di popolazione suddivise per età, andando a sottolineare come il progressivo invecchiamento contribuisce in maniera importante alla disfunzionalità dell'organismo nei pazienti con età > 65anni. [18]

Lo shift della linea mediana si conferma uno dei fattori più impattanti per i deficit neurologici e l'alterazione subita dal tessuto neuronale per la distorsione prodotta dall'effetto massa dell'ematoma e conseguente disfunzione del tessuto. L'approfondimento di questo fattore è testimoniato in letteratura dalla media della distorsione misurata in diversi punti per un maggior dettaglio, per cui è stato descritto il cut-off di 4 mm come fattore prognostico, superato il quale è più probabile avere un esito negativo. [64]

L'ultimo parametro risultato statisticamente significativo nel nostro campione vede invece la presenza di terapie in atto. È difficile secondo la letteratura monitorare questo parametro ma sicuramente è già noto come uno dei fattori predisponenti la formazione di un evento emorragico che si tratti di un solo farmaco anticoagulante o antiaggregante o ancor più dall'associazione di più molecole [65]; il motivo dell'impatto dovuto alla terapia farmacologia risiede nella sua necessità, quindi nella probabile presenza di una comorbidità presentata dal paziente che può provocare un rialzo del rischio emorragico. La variabilità della presenza di una terapia farmacologia modificante gli agenti della coagulazione risiede inoltre nei problemi di aderenza o difetti di prescrizione, entrambe caratteristiche che predispongono a eventi indesiderati e negativi. La mancata aderenza a una terapia o l'eccessivo dosaggio di questi farmaci può provocare un rischio di emorragico e dunque causare un ICH.

## **Capitolo Sei: Conclusioni**

Lo studio conferma parte dei risultati ottenuti da altre analisi simili condividendo tra i punti di forza la gestione standardizzata dell'emergenza emorragica e dei protocolli di trattamento di un'emorragia intracerebrale lobare spontanea.

Nei limiti dello studio impattano invece la natura retrospettiva che può comportare bias di selezione e la dimensione relativamente ridotta.

La mancanza di significatività riportata da lacune variabili comunemente valutate come impattanti è probabilmente data infatti dalla dimensione del campione e dal fatto che il GOS è risultato influenzato più da fattori legati alla fragilità strutturale e clinica del paziente, anziché da variabili come sesso e dimensioni dell'ematoma.

Tuttavia, nonostante i limiti riportati, i risultati si confermano in linea con le aspettative attese soprattutto per la gestione dei fattori modificabili come il monitoraggio delle terapie antitrombotiche, oggi cardine non solo nelle ICH ma in molte altre patologie, della prevenzione di patologie ed eventi precipitanti che possono modificare radicalmente la qualità di vita dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Steiner, T., Purrucker, J. C., Aguiar de Sousa, D., Apostolaki-Hansson, T., Beck, J., Christensen, H., Cordonnier, C., Downer, M. B., Eilertsen, H., Gartly, R., Gerner, S. T., Ho, L., Holt Jahr, S., Klijn, C. J. M., Martinez-Majander, N., Orav, K., Petersson, J., Raabe, A., Sandset, E. C., ... Al-Shahi Salman, R. (2025). European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal*, 10(4), 1007–1086. <https://doi.org/10.1177/23969873251340815>
2. Hochart, A., & Cordonnier, C. (2017). Emorragie cerebrali non traumatiche. *EMC - Neurologia*, 17(4), 1–11. [https://doi.org/10.1016/s1634-7072\(17\)86812-4](https://doi.org/10.1016/s1634-7072(17)86812-4).
3. Qureshi, A. I., Mendelow, A. D., & Hanley, D. F. (2009). Intracerebral haemorrhage. In *The Lancet* (Vol. 373, Issue 9675, pp. 1632–1644). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60371-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60371-8)
4. Lee, T. H. (2024). Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1159/000542566>
5. Eberval Gadelha Figueiredo, Leonardo C. Welling, Nícollas Nunes Rabelo, Neurocritical Care for Neurosurgeons, Principles and Applications, Springer, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-66572-2>
6. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg*. 1998;89:991-996. doi: 10.3171/jns.1998.89.6.0991
7. Wu H, Wu T, Xu X, Wang J, Wang J. Iron toxicity in mice with collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:1243–1250. doi: 10.1038/jcbfm.2010.209

8. Butcher, K. S., Baird, T., MacGregor, L., Desmond, P., Tress, B., & Davis, S. (2004). Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*, 35(8), 1879–1885.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000131807.54742.1a>
9. Anastasi G, et al; Sistema cardiovascolare. Anatomia Umana, quarta edizione, Milano: Edi-Ermes, 2022. p.557-568.
10. Magid-Bernstein, J., Girard, R., Polster, S., Srinath, A., Romanos, S., Awad, I. A., & Sansing, L. H. (2022). Cerebral hemorrhage: Pathophysiology, treatment, and future directions. *Circulation Research*, 130(8), 1204–1229.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319949>
11. Karimy JK, Reeves BC, Kahle KT. Targeting TLR4-dependent inflammation in post-hemorrhagic brain injury. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24:525–533. doi: 10.1080/14728222.2020.1752182
12. Greenberg, S. M., Ziai, W. C., Cordonnier, C., Dowlatshahi, D., Francis, B., Goldstein, J. N., Hemphill, J. C., Johnson, R., Keigher, K. M., Mack, W. J., Mocco, J., Newton, E. J., Ruff, I. M., Sansing, L. H., Schulman, S., Selim, M. H., Sheth, K. N., Sprigg, N., & Sunnerhagen, K. S. (2022). 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. In *Stroke* (Vol. 53, Issue 7, pp. E282–E361). Lippincott Williams and Wilkins.  
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>
13. Madangarli, N., Bonsack, F., Dasari, R., & Sukumari-Ramesh, S. (2019). Intracerebral hemorrhage: Blood components and neurotoxicity. *Brain Sciences*, 9(11).  
<https://doi.org/10.3390/BRAINSCI9110316>

14. van den Brink, H., Voigt, S., Kozberg, M., van Etten, E. S., & Philip, J. (2024). *The role of neuroinflammation in cerebral amyloid angiopathy*. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
15. Sessa, M. (2008). Intracerebral hemorrhage and hypertension. *Neurological Sciences*, 29(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0956-8>
16. Sterenstein, A., & Garg, R. (2024). The impact of sex on epidemiology, management, and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 33(7), 107755. <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2024.107755>
17. Foschi, M., D'anna, L., Gabriele, C., Conversi, F., Gabriele, F., Santis, F. de, Orlandi, B., Santis, F. de, Ornello, R., & Sacco, S. (2024). Sex Differences in the Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage Over 10 Years in a Population-Based Stroke Registry. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 13(5), e032595. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032595>
18. Lu, P., Cao, Z., Gu, H., Li, Z., Wang, Y., Cui, L., Wang, Y., & Zhao, X. (2023). Association of sex and age with in-hospital mortality and complications of patients with intracerebral hemorrhage: A study from the Chinese Stroke Center Alliance. *Brain and Behavior*, 13(1). <https://doi.org/10.1002/brb3.2846>
19. A Arboix, J Massons, L García-Eroles, M Oliveres, C Targa; Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage.. *Diabetes Care* 1 October 2000; 23 (10): 1527–1532. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1527>

20. Ovbiagele, B., Wing, J. J., Menon, R. S., Burgess, R. E., Gibbons, M. C., Sobotka, I., German, L., Shara, N. M., Fernandez, S., Jayam-Trouth, A., Edwards, D. F., & Kidwell, C. S. (2013). Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, *44*(9), 2409–2413. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001958>
21. [Emorragia intracerebrale | EOC https://www.eoc.ch/pazienti/malattie-e-trattamenti/e/emorragia-intracerebrale.html](https://www.eoc.ch/pazienti/malattie-e-trattamenti/e/emorragia-intracerebrale.html)
22. Meretoja, A., Strbian, D., Putaala, J., Curtze, S., Haapaniemi, E., Mustanoja, S., Sairanen, T., Satopää, J., Silvennoinen, H., Niemelä, M., Kaste, M., & Tatlisumak, T. (2012). SMASH-U: A proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. In *Stroke* (Vol. 43, Issue 10, pp. 2592–2597). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661603>
23. Giuseppe Meucci, Roberto Catalani (2011). Nosology of non traumatic intracerebral haemorrhage. *Reviews in Health Care* 2011; 2(Suppl 1): 15-18.
24. Shah, V. A., Bhende, B., Biyani, S., Mathur, R., Cho, S. M., & Bösel, J. (2025). Acute care of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurological Research and Practice*, *7*(1). <https://doi.org/10.1186/S42466-025-00454-4>
25. [Li, Q., Yakhkind, A., Alexandrov, A. W., Alexandrov, A. v., Anderson, C. S., Dowlatshahi, D., Frontera, J. A., Hemphill, J. C., Ganti, L., Kellner, C., May, C., Morrotti, A., Parry-Jones, A., Sheth, K. N., Steiner, T., Ziai, W., Goldstein, J. N., & Mayer, S. A. \(2024\). Code ICH: A Call to Action. In \*Stroke\* \(Vol. 55, Issue 2, pp. 494–505\). Wolters Kluwer Health. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.043033](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.043033)
26. Rønning, P., Sorteberg, W., Nakstad, P., Russell, D., & Helseth, E. (2008). Aspects of intracerebral hematomas - An update. In *Acta Neurologica Scandinavica* (Vol. 118, Issue 6, pp. 347–361). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01023>.

27. Manara, R., de Rosa, L., Vodret, F., Kulyk, C., Pennella, R., Contrino, E., Cester, G., Causin, F., Pieroni, A., Viaro, F., Zedde, M. L., Pascarella, R., Napoletano, R., & Baracchini, C. (2023). The “SALPARE study” of spontaneous intracerebral haemorrhage—part 2-early CT predictors of outcome in ICH: keeping it simple. *Neurological Research and Practice*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00228-2>
28. Yang, J., Jing, J., Chen, S., Liu, X., Tang, Y., Pan, C., & Tang, Z. (2022). Changes in Cerebral Blood Flow and Diffusion-Weighted Imaging Lesions After Intracerebral Hemorrhage. In *Translational Stroke Research* (Vol. 13, Issue 5, pp. 686–706). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12975-022-00998-6>
29. Kutty, S. (2022). A summary of common grading systems used in neurosurgical practice. In *Surgical Neurology International* (Vol. 13). Scientific Scholar. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_731\\_2022](https://doi.org/10.25259/SNI_731_2022)
30. Hwang, B. Y., Appelboom, G., Kellner, C. P., Carpenter, A. M., Kellner, M. A., Gigante, P. R., & Sander Connolly, E. (2010). Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. In *Neurocritical Care* (Vol. 13, Issue 1, pp. 141–151). <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9382-x>
31. Schrag, M., & Kirshner, H. (2020). Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 75, Issue 15, pp. 1819–1831). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.066>
32. Wang, X., Ren, X., Li, Q., Ouyang, M., Chen, C., Delcourt, C., Chen, X., Wang, J., Robinson, T., Arima, H., Ma, L., Hu, X., You, C., Li, G., Jie, Y., Lin, Y., Billot, L., Muñoz-Venturelli, P., Martins, S., ... Anderson, C. S. (2025). Effects of blood pressure lowering in relation to time in acute intracerebral haemorrhage: a pooled

- analysis of the four INTERACT trials. *The Lancet Neurology*, 24(7), 571–579.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00160-7)
33. Christensen, H., Cordonnier, C., Kõrv, J., Lal, A., Ovesen, C., Purrucker, J. C., Toni, D., & Steiner, T. (2019). European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*, 4(4), 294–306. <https://doi.org/10.1177/2396987319849763>
34. Zylyftari, S., Luger, S., Blums, K., Barthelmes, S., Humm, S., Baum, H., Meckel, S., Braun, J., Lichy, G., Heilgeist, A., Kalra, L. P., & Foerch, C. (2024). GFAP point-of-care measurement for prehospital diagnosis of intracranial hemorrhage in acute coma. *Critical Care*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04892-5>
35. Parry-Jones, A. R., Järhult, S. J., Kreitzer, N., Morotti, A., Toni, D., Seiffge, D., Mendelow, A. D., Patel, H., Brouwers, H. B., Klijn, C. J. M., Steiner, T., Gibler, W. B., & Goldstein, J. N. (2024). Acute care bundles should be used for patients with intracerebral haemorrhage: An expert consensus statement. In *European Stroke Journal* (Vol. 9, Issue 2, pp. 295–302). SAGE Publications Ltd.  
<https://doi.org/10.1177/23969873231220235>
36. Anderson, C. S., Heeley, E., Huang, Y., Wang, J., Stapf, C., Delcourt, C., Lindley, R., Robinson, T., Lavados, P., Neal, B., Hata, J., Arima, H., Parsons, M., Li, Y., Wang, J., Heritier, S., Li, Q., Woodward, M., Simes, R. J., ... Chalmers, J. (2013). Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 368(25), 2355–2365.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1214609>
37. Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Barsan, W. G., Hanley, D. F., Hsu, C. Y., Martin, R. L., Moy, C. S., Silbergleit, R., Steiner, T., Suarez, J. I., Toyoda, K., Wang, Y., Yamamoto, H., & Yoon, B.-W. (2016). Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 375(11), 1033–1043. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603460>

38. Beck, J., Fung, C., Strbian, D., Bütikofer, L., Z'Graggen, W. J., Lang, M. F., Beyerler, S., Gralla, J., Ringel, F., Schaller, K., Plesnila, N., Arnold, M., Hacke, W., Jüni, P., Mendelow, A. D., Stapf, C., Al-Shahi Salman, R., Bressan, J., Lerch, S., ... Vandertop, W. P. (2024). Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet*, *403*(10442), 2395–2404. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00702-5)
39. Mendelow, A. D., Gregson, B. A., Rowan, E. N., Murray, G. D., Gholkar, A., Mitchell, P., Sandercock, P., Ford, G., Barer, D., Strong, A., Slavin, K. (2013). Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): A randomised trial. *The Lancet*, *382*(9890), 397–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60986-1)
40. Wang, Y. F., Wu, J. S., Mao, Y., Chen, X. C., Zhou, L. F., & Zhang, Y. (2008). The optimal time-window for surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: result of prospective randomized controlled trial of 500 cases. In *Acta Neurochir Suppl* (Vol. 105). Springer-Verlag.
41. Luzzi, S., Elia, A., del Maestro, M., Morotti, A., Elbabaa, S. K., Cavallini, A., & Galzio, R. (2019). Indication, Timing, and Surgical Treatment of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Proposal of a Management Algorithm. *World Neurosurgery*, *124*, e769–e778. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.016>
42. Pradilla, G., Ratcliff, J. J., Hall, A. J., Saville, B. R., Allen, J. W., Paulon, G., McGlothlin, A., Lewis, R. J., Fitzgerald, M., Caveney, A. F., Li, X. T., Bain, M., Gomes, J., Jankowitz, B., Zenonos, G., Molyneaux, B. J., Davies, J., Siddiqui, A., Chicoine, M. R., ... Barrow, D. L. (2024). Trial of Early Minimally Invasive

Removal of Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 390(14), 1277–1289. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2308440>

43. Rowley, H. A. (2013). The alphabet of imaging in acute stroke does it spell improved selection and outcome? *Stroke*, 44(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1161/STROKE-KEAHA>
44. Kuo, L. T., Chen, C. M., Li, C. H., Tsai, J. C., Chiu, H. C., Liu, L. C., Tu, Y. K., & Huang, A. P. H. (2011). Early endoscope-assisted hematoma evacuation in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: Case selection, surgical technique, and long-term results. *Neurosurgical Focus*, 30(4). <https://doi.org/10.3171/2011.2.FOCUS10313>
45. Phan K, Moore JM, Griessenauer C, Dmytriw AA, Scherman DB, Sheik-Ali S, Adeeb N, Ogilvy CS, Thomas A, Rosenfeld JV. Craniotomy Versus Decompressive Craniectomy for Acute Subdural Hematoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017 May;101:677-685.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.024. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28315797.
46. Koliaş AG, Viaroli E, Rubiano AM, Adams H, Khan T, Gupta D, Adeleye A, Iaccarino C, Servadei F, Devi BI, Hutchinson PJ. The current status of decompressive craniectomy in traumatic brain injury. *Curr Trauma Rep*. 2018 Sep 1;4(4):326-332. doi: 10.1007/s40719-018-0147-x. PMID: 30473990; PMCID: PMC6244550.
47. Santana-Cabrera L, Pérez-Acosta G, Rodríguez-Escot C, Lorenzo-Torrent R, Sánchez-Palacios M. Complications of post-injury decompressive craniectomy. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2012 Sep;2(3):186-8. doi: 10.4103/2229-5151.100937. PMID: 23181215; PMCID: PMC3500013
48. Yang XF, Wen L, Shen F, Li G, Lou R, Liu WG, Zhan RY. Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of

- 108 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Dec;150(12):1241-7; discussion 1248. doi: 10.1007/s00701-008-0145-9. Epub 2008 Nov 13. PMID: 19005615
49. Jain, A., Malhotra, A., & Payabvash, S. (2021). Imaging of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America*, 31(2), 193–203.  
<https://doi.org/10.1016/J.NIC.2021.02.003>
50. Moon JW, Hyun DK. Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: A Review Article. *Korean J Neurotrauma*. 2017 Apr;13(1):1-8. doi: 10.13004/kjnt.2017.13.1.1. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28512611; PMCID: PMC5432443.
51. Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg Focus*. 2014 Apr;36(4):E19. doi: 10.3171/2014.2.FOCUS13561. PMID: 24684331.
52. Claude, J., Iii, H., Bonovich, D. C., Besmertis, L., Manley, G. T., & Johnston, ; S Claiborne. (2001). *The ICH Score A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage*. <http://ahajournals.org>
53. Quinn, T. J., Dawson, J., Walters, M. R., & Lees, K. R. (2009). Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke*, 40(10), 3393–3395.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.557256>
54. Jennett, B., & Bond, M. (1975). ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE: A Practical Scale. *The Lancet*, 305(7905), 480–484.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92830-5)
55. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, Brenneman F, Brink PR, Brohi K, Burris D, Burton RA, Chapleau W, Cioffi W, Collet e Silva Fde S, Cooper A, Cortes JA, Eskesen V, Fildes J, Gautam S, Gruen RL, Gross R, Hansen KS, Henny W, Hollands MJ, Hunt RC, Jover Navalon JM, Kaufmann CR,

- Knudson P, Koestner A, Kosir R, Larsen CF, Livaudais W, Luchette F, Mao P, McVicker JH, Meredith JW, Mock C, Mori ND, Morrow C, Parks SN, Pereira PM, Pogetti RS, Ravn 76 J, Rhee P, Salomone JP, Schipper IB, Schoettker P, Schreiber MA, Smith RS, Svendsen LB, Taha W, van Wijngaarden-Stephens M, Varga E, Voiglio EJ, Williams D, Winchell RJ, Winter R. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma*. 2008 Jun;64(6):1638-50. doi: 10.1097/TA.0b013e3181744b03. PMID: 18545134
56. Hodzovic I. Airway management disasters--lessons from the United Kingdom. *Acta Clin Croat*. 2012 Sep;51(3):525-7. PMID: 23330426.
57. Ariesen, M. J., Claus, S. P., Rinkel, G. J. E., & Algra, A. (2003). Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review. In *Stroke* (Vol. 34, Issue 8, pp. 2060–2065).  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D>
58. Hokari, M., Shimbo, D., Asaoka, K., Uchida, K., & Itamoto, K. (2018). Impact of Antiplatelets and Anticoagulants on the Prognosis of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(1), 53–60.  
<https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2017.05.016>
59. Moulin, S., Labreuche, J., Bombois, S., Rossi, C., Boulouis, G., Hénon, H., Duhamel, A., Leys, D., & Cordonnier, C. (2016). Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 15(8), 820–829. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7)
60. Madžar, D., Kuramatsu, J. B., Gollwitzer, S., Lücking, H., Kloska, S. P., Hamer, H. M., Köhrmann, M., & Huttner, H. B. (2014). Seizures Among Long-Term Survivors of Conservatively Treated ICH Patients: Incidence, Risk Factors, and Impact on Functional Outcome. *Neurocritical Care*, 21(2), 211–219.  
<https://doi.org/10.1007/s12028-014-9968-9>

61. Biffi, A., Anderson, C. D., Battey, T. W. K., Ayres, A. M., Greenberg, S. M., Viswanathan, A., & Rosand, J. (2015). Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(9), 904–912. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10082>
62. Poon, M. T. C., Fonville, A. F., & Salman, R. A. S. (2014). Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(6), 660–667. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>
63. Charidimou, A., Imaizumi, T., Moulin, S., Biffi, A., Samarasekera, N., Yakushiji, Y., Peeters, A., Vandermeeren, Y., Laloux, P., Baron Mar Hernandez-Guillamon, J.-C., Montaner, J., Casolla, B., Gregoire, S. M., Kang, D.-W., Kim, J. S., Naka, H., Smith, E. E., Viswanathan, A., Jäger, H. R., ... Werring, D. J. (2017). *Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds A meta-analysis*.
64. Yang, W. S., Li, Q., Li, R., Liu, Q. J., Wang, X. C., Zhao, L. B., & Xie, P. (2018). Defining the Optimal Midline Shift Threshold to Predict Poor Outcome in Patients with Supratentorial Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 28(3), 314–321. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0483-7>
65. Hokari, M., Shimbo, D., Asaoka, K., Uchida, K., & Itamoto, K. (2018). Impact of Antiplatelets and Anticoagulants on the Prognosis of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.016>