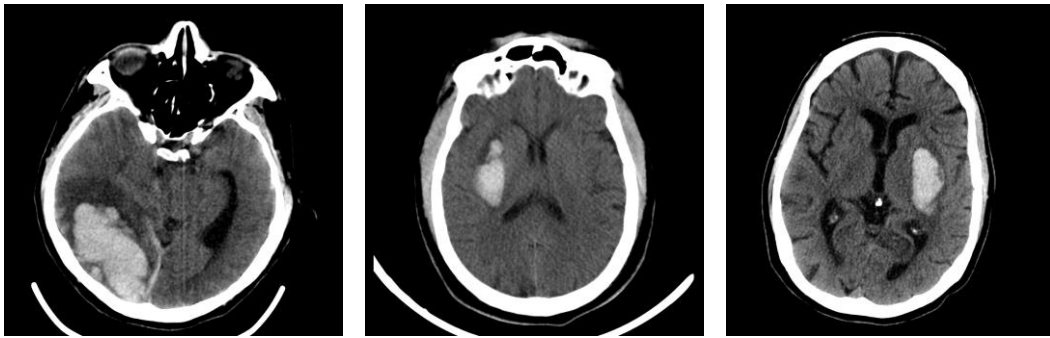


## PRÉDICTION DE L'EXPANSION DES HÉMORRAGIES INTRA-PARENCHYMATEUSES DANS UN CONTEXTE D'ANTICOAGULATION BASÉE SUR LES MARQUEURS TOMODENSITOMÉTRIQUES SANS CONTRASTE



**Panetta L**, faculté de médecine de l'Université de Montréal;

**Duquet-Armand M**, MD, dépt. de radiologie du CHUM;

**Cusson T**, MD, dépt. de radiologie du CHUM;

**Nehme A**, MD, dépt de neurologie du CHUM;

**Bouziane A**, Pharm. D, MSc, dépt des soins intensifs du CHUM;

**Thiboutot Z**, Pharm. D, MSc, dépt des soins intensifs du CHUM;

**Létourneau-Guillon L**, MD, MSc, département de radiologie du CHUM

15 février 2024

Séminaire 2023

# DIVULGATIONS

Laurent Létourneau-Guillon, MD, MSc

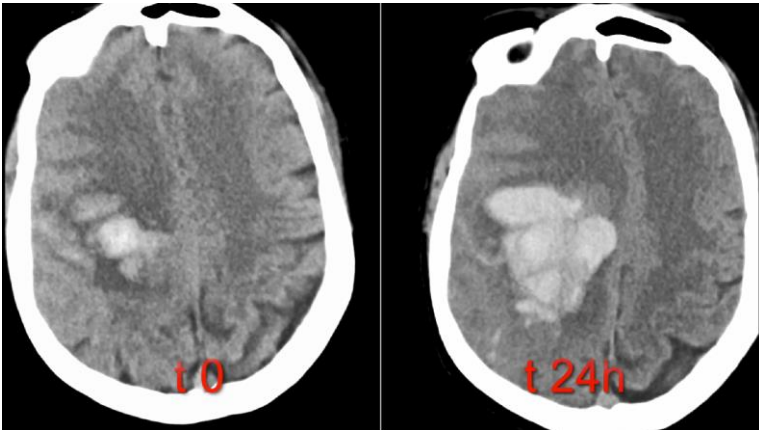
1. Fonds de Recherche du Québec-Santé en partenariat avec la Fondation de l'Association des Radiologistes du Québec. Subventions recherches en radiologie (299979) et support salarial du programme de chercheur-clinicien Junior 1 (311203)
2. Foundation of the Radiological Society of North America - Seed Grant (RSD2122)
3. Programme de support professoral du Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de l'Université de Montréal
4. Fonds de démarrage Département de radiologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
5. Fonds de démarrage du Centre de Recherche du CHUM
6. Axe Imagerie Ingénierie, CRCHUM, Montréal, QC, Canada

Zoé Thiboutot, Pharm. D, MSc; Amine Bouziane, Pharm. D, MSc

1. Bourse Pfizer and Bristol-Myers Squibb octroyé (fond de médecine vasculaire du CHUM)

# INTRODUCTION

- Les hémorragies intra-parenchymateuses spontanées (HIP) affectent 2 millions de patients chaque année<sup>1</sup>
  - 2<sup>e</sup> forme la plus commune d'accident vasculaire cérébral (AVC) après l'AVC ischémique<sup>2</sup>
  - Taux de mortalité estimé à 40% à 1 mois et 54% à 1 an<sup>3</sup>
- L'expansion hémorragique (EH) = prédicteur important de morbidité et de mortalité<sup>3-7</sup>
  - Complicque 30% à 40% des HIP



- Marqueurs tomodensitométriques de prédiction de l'EH
  - *Spot Sign* = signe le plus fiable<sup>8-13</sup>
    - Utilité limitée: Angioscan pas fait de routine et présence de contre-indications aux agents de contraste
  - Marqueurs tomodensitométriques sans contraste (TDM C-)
    - Peu de littérature sur leur prévalence et leur valeur pronostique chez les patients anticoagulés

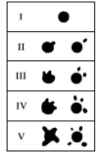
**Objectif:** Évaluer la performance prédictive d'EH des marqueurs chez la population anticoagulée

# LES MARQUEURS DE PRÉDICTION D'EH

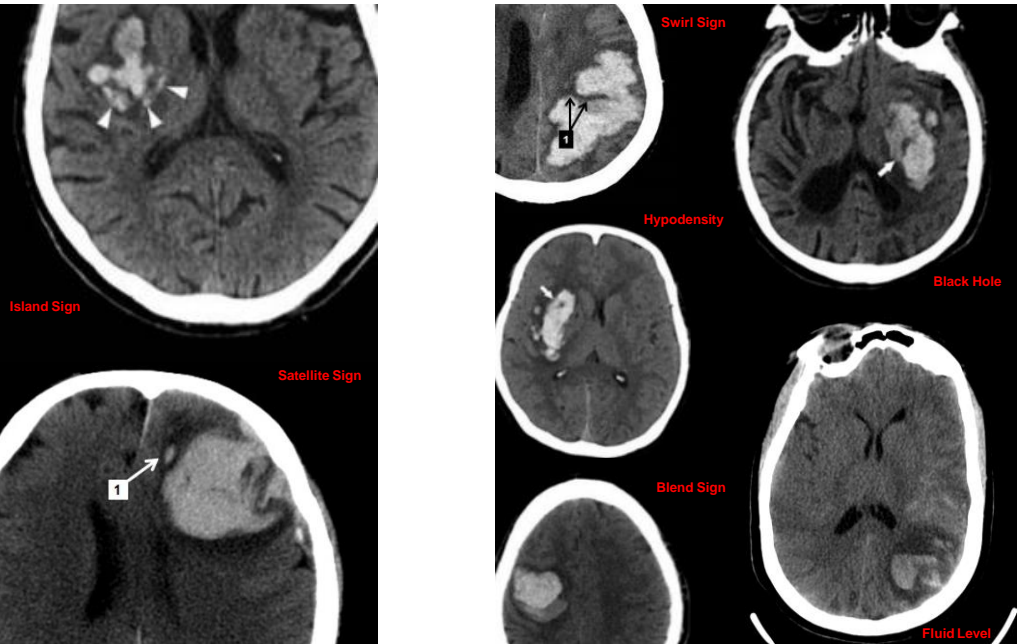
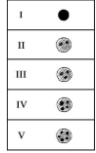
- Apparence radiologique liée à la biologie (modèle d'avalanche)<sup>14</sup>
  - Plusieurs foyers actifs = Marges irrégulières
  - Foyer de saignement actif = Hypoatténuant et hétérogène
- Les marqueurs TDM C- se divisent en deux catégories:
  - Marqueurs de la forme de l'HIP
  - Marqueurs de la densité ou de l'hétérogénéité de l'HIP

Marqueurs	Définitions <sup>15</sup>
Marqueurs de la forme de l'HIP	
Forme irrégulière (Score Barras III à V)	≥ 2 irrégularités de la marge de l'HIP en forme de projections, qui sont soit adjacentes ou séparées de l'HIP
Island Sign	≥ 3 petits hématomas séparés de l'HIP principale ou ≥ 4 petits hématomas pouvant être connectés à l'HIP principale
Satellite Sign	Hématome < 10 mm en diamètre séparé de l'HIP principal par ≤ 20mm
Marqueurs de la densité de l'HIP	
Black Hole Sign	Zone hypo-atténuée <b>encapsulée</b> par l'HIP avec une différence de densité de > 28 UH comparativement à l'hématome
Blend Sign	Zone <b>non-encapsulée</b> et adjacente à l'HIP ayant une différence de densité de > 18 UH comparativement à l'hématome
Densité hétérogène (Score Barras III à V)	≥ 3 zones d'hypo-atténuation à l'intérieur de l'HIP qui sont présentes sur la coupe axiale démontrant l'aire la plus grande de l'hématome
Fluid Level	Zone hypo-atténuante séparée par une ligne droite d'une zone hyper-atténuante par en-dessous
Hypodensité	Toute zone hypo-atténuée obligatoirement <b>encapsulée</b> par l'HIP
Swirl Sign	Zones(s) hypo-atténuées ou iso-atténuées avec aspect en « tourbillon », c'est-à-dire arrondies, striées ou irrégulières, qui ne sont <b>pas obligatoirement enfermées</b> par l'HIP

**Classification Barras de la forme de l'HIP<sup>16</sup>**



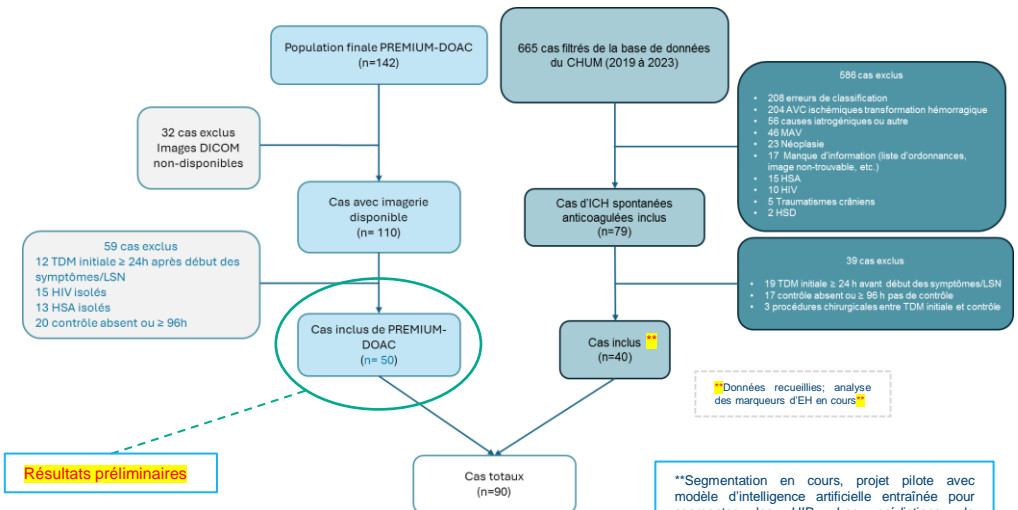
**Classification Barras de la densité de l'HIP<sup>16</sup>**



Exemples des marqueurs de prédiction d'EH; *Island Sign* et *Satellite Sign*<sup>17</sup> (à gauche) et *Black Hole*, *Blend Sign*<sup>18</sup>, *Fluid Level*, *Hypodensity*<sup>19</sup> et *Swirl Sign* (à droite).

# MÉTHODES (1)

- Étude cas-témoins rétrospective
- **Population:**
  - Patients adultes sous ACO avec HIP à leur présentation à l'urgence
  - Patients provenant de
    1. Cohorte **P**resentation, **E**volution and **M**anagement of Intracranial hemorrhage Under **M**ost **D**irect Oral **A**nti**C**oagulants versus Warfarin (PREMIUM-DOAC)
    2. Patients du CHUM (2019 à 2023): Codes standardisés pour identification des patients avec HIP et prise d'ACO concomitante à l'admission



## Critères d'inclusion

- 1) Hémorragie intra-crânienne → HIP
- 2) Anticoagulation

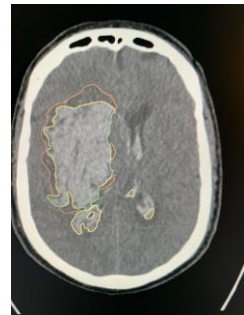
## Critères d'exclusion

- 1) Erreur de classification (pas de HIP ou patient non-anticoagulé)
- 2) Hématome sous-dural (HSD)
- 3) Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique avec transformation hémorragique
- 4) Traumatisme crânien
- 5) Valve cardiaque mécanique
- 6) Antécédents d'ICH sous anticoagulation
- 7) Malformation artérioveineuse (MAV)
- 8) Néoplasie
- 9) Hémorragie intraventriculaire primaire (HIV)
- 10) Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) isolée
- 11) TDM initiale effectuée <24h après le début des symptômes ou last-seen-normal (LSN)
- 12) TDM de contrôle absente ou effectué >96h après la TDM initiale
- 13) Patients ayant subi intervention neurochirurgicale entre la TDM initiale et contrôle

Noir: Critères d'exclusion initiales de l'étude de la cohorte PREMIUM-DOAC

Bleu: Critères rajoutés dans notre étude

\*\*Segmentation en cours, projet pilote avec modèle d'intelligence artificielle entraînée pour segmenter les HIP. Les prédictions de segmentations seront ensuite examinées et corrigées par notre équipe\*\*



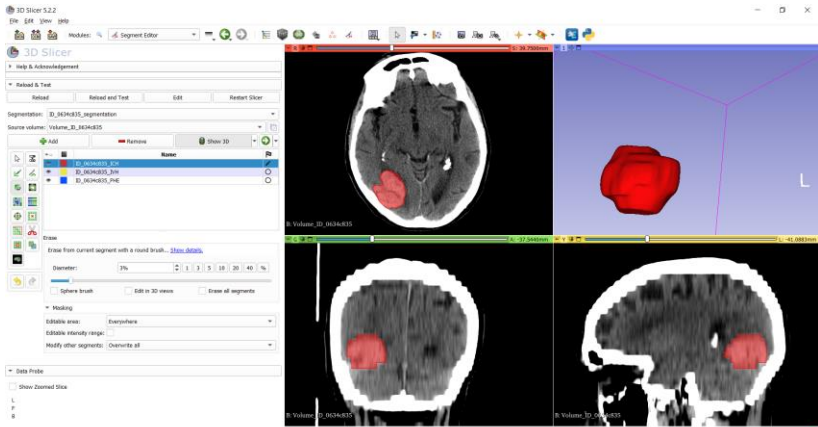
Résultats préliminaires d'une segmentation par notre modèle. HIP démarqué en jaune et œdème péri-hémorragique, en orange.

# MÉTHODES (2)

## • Critères d'EH et calcul des volumes d'HIP:

- o **Issue principale** = EH dans les 96h suivant la TDM C- initiale
- o Définie par:
  - o Augmentation absolue  $\geq 6$  mL ou relative de  $\geq 33\%$  entre HIP contrôle vs initiale
  - o Hémorrhagie intraventriculaire (HIV) de novo sur TDM de contrôle démontrant initialement une HIP isolée
  - o HIV augmentée de  $\geq 1$  mL sur TDM C- de contrôle<sup>20</sup>

- o Segmentation des volumes à l'aide du logiciel 3D Slicer, via segmentation manuelle



Interface 3D Slicer avec segmentation d'une HIP et un modèle tridimensionnel du volume segment 

## •  valuation des marqueurs:

- o Marqueurs de prédiction d'EH évalués par deux neuroradiologues à l'aveugle avec l'avis d'un troisième spécialiste si désaccord
- o Analyse des marqueurs à l'aide des définitions standardisées de la page précédente

## • Données:

- o Recueil des antécédents pertinents (diabète, hypertension, fibrillation auriculaire); valeurs de laboratoires à l'admission (plaquettes, RNI), localisation de l'HIP, données radiologiques (temps entre début des symptômes et TDM initiale, temps entre TDM initiale vs contrôle, localisation HIP), etc.

## • Analyse statistique:

- o SPSS Statistics pour Windows version 28 (IBM)
- o R 4.3.0 et R Studio

# RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

**Tableau 1:** Distribution des caractéristiques cliniques et radiologiques des patients avec et sans expansion hémorragique

Variable	Pas de EH (n=21)	EH (n=29)	Valeur p
Âge (moyenne ± DS)	78.1 ± 7.2	76.9 ± 10.3	0.659
Sexe féminin (n, %)	10 (47.6)	11 (37.9)	0.493
Masse corporelle en kg (moyenne ± DS)	76.5 ± 16.2	77.2 ± 14.4	0.895
AVK (n, %)	12 (57.1)	18 (62.1)	0.726
Diabète (n, %)	5 (23.8)	8 (27.6)	0.764
Fibrillation auriculaire (n, %)	18 (85.7)	21 (72.4)	0.262
Hypertension artérielle (n, %)	17 (81.0)	25 (86.2)	0.617
Antiagrégants (n, %)	3 (14.3)	9 (31.0)	0.171
TA systolique en mm Hg (moyenne ± DS)	162 ± 31	170 ± 27	0.152
TA diastolique en mm Hg (moyenne ± DS)	89 ± 16	93 ± 17	0.169
Plaquettes × 10 <sup>9</sup> /L (moyenne ± DS)	241 ± 102	188 ± 81	0.545
RIN (moyenne ± DS)	1.81 ± 0.80	2.10 ± 0.89	0.315
Temps (h) entre début des symptômes et première TDM C- (moyenne ± DS)	6.66 ± 6.10	3.08 ± 4.6	0.154
Temps (h) entre TDM C- de contrôle et de suivi (moyenne ± DS)	25.8 ± 15.6	16.3 ± 11.8	0.263
Volume HIP initiale en mL (moyenne ± DS)	15.0 ± 19.1	25.1 ± 28.5	0.107
<b>Marqueurs de prédiction d'expansion hémorragique</b>			
Barras margins (n, %)	6 (28.9)	11 (37.9)	0.490
Island (n, %)	0 (0)	4 (13.8)	0.076
Satellite (n, %)	11 (52.4)	13 (44.8)	0.589
Barras density (n, %)	6 (28.9)	13 (44.9)	0.242
Black hole (n, %)	0 (0)	5 (17.2)	<b>0.045</b>
Blend (n, %)	1 (4.76)	5 (17.2)	0.180
Fluid level (n, %)	0 (0)	2 (0.07)	0.219
Hypodensity (n, %)	6 (28.6)	13 (44.8)	0.242
Swirl (n, %)	13 (61.9)	23 (79.3)	0.176

AVK : Antagoniste de vitamine K; TAS : Tension artérielle systolique; TAD : Tension artérielle diastolique; RIN : Rapport international normalisé; TDM C- : Tomodensitométrie sans agent de contraste

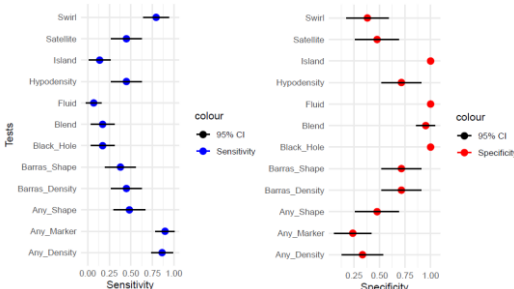
Gras : Valeur p significative <0.05

**Tableau 2:** Prévalence, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, rapports de vraisemblance, aires sous la courbe et rapport des cotes des marqueurs d'expansion hémorragique

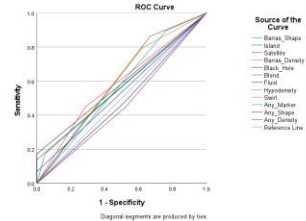
Marqueur	n (%)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC (IC 95%)	OR (IC 95%)
<b>Marqueurs de forme</b>									
Barras margins	17 (34)	0.38	0.71	0.65	0.45	1.33	0.87	0.547 (0.385-0.709)	1.58 (0.48-5.11)
Island	4 (8)	0.14	<b>1.00</b>	1.00	0.46	NA	0.86	0.569 (0.410-0.728)	NA
Satellite	24 (48)	0.45	0.48	0.54	0.38	0.86	1.16	0.462 (0.299-0.626)	0.74 (0.24-2.28)
<b>Marqueurs d'hétérogénéité</b>									
Barras density	19 (38)	0.45	0.71	0.68	0.48	1.57	0.77	0.581 (0.421-0.742)	2.03 (0.61-6.72)
Black hole	5 (10)	0.17	<b>1.00</b>	1.00	0.47	NA	0.83	0.586 (0.429-0.744)	NA
Blend	6 (12)	0.17	<b>0.95</b>	0.83	0.45	3.62	0.87	0.562 (0.402-0.722)	4.17 (0.45-38.65)
Fluid	2 (4)	0.09	<b>1.00</b>	1.00	0.58	NA	0.91	0.534 (0.373-0.696)	NA
Hypodensity	19 (38)	0.45	0.71	0.68	0.48	1.57	0.77	0.581 (0.421-0.742)	2.03 (0.61-6.72)
Swirl	38 (72)	0.55	0.38	0.44	0.57	0.89	1.78	0.587 (0.424-0.750)	2.36 (0.67-8.30)
<b>Marqueurs Combinés</b>									
≥1 Marqueur de forme ou d'hétérogénéité	42 (82)	<b>0.90</b>	0.24	0.62	0.625	1.18	0.43	0.567 (0.403-0.732)	2.71 (0.57-12.90)
≥1 Marqueur de forme	25 (50)	0.48	0.48	0.56	0.40	0.92	1.08	0.479 (0.316-0.643)	0.85 (0.28-2.61)
≥1 Marqueur d'hétérogénéité	39 (78)	0.86	0.33	0.64	0.64	1.29	0.41	0.598 (0.434-0.761)	3.13 (0.78-12.47)

VPP : Valeur prédictive positive; VPN : Valeur prédictive négative; LR+ : Positive likelihood ratio (rapport de vraisemblance positif); LR- : Negative likelihood ratio (rapport de vraisemblance négatif); AUC : Aire sous la courbe; IC : Intervalle de confiance; OR : Odds ratio (rapport des cotes)

**Graphique 1:** Graphiques en forêt de la sensibilité (à gauche) et de la spécificité (à droite) des marqueurs d'expansion hémorragique



**Graphique 2:** Courbes ROC des différents marqueurs d'expansion hémorragique



# DISCUSSION

- Patients anticoagulés sous représentés dans les études sur les marqueurs de prédiction d'EH
- Notre étude serait la première à évaluer la performance des marqueurs TDM C- pour prédire l'EH dans une population anticoagulée uniquement
  - Zimmer et al (2020); n=129, dont 110 VKA, 19 NACO
    - Étude de l'association des marqueurs **avec atteinte fonctionnelle** post-HIP; tous les marqueurs associés à atteinte fonctionnelle, dont *Black Hole*, *Swirl Sign*, *Satellite Sign* de façon indépendante<sup>21</sup>
- Population HIP générale non-anticoagulée: Variabilité quant à la sensibilité, spécificité et prévalence des marqueurs
  - Méta-analyse Arba et al. (2021): 23 études, n= 10 363
    - Marqueur le plus sensible: Barras Margin (0.68)
    - Marqueur le plus spécifique: *Island Sign* (0.92)
    - Blend Sign: Marqueur le plus prévalent (79%)
      - 2 marqueurs (*Fluid Level*, *Satellite Sign*) non inclus dans l'étude<sup>22</sup>
  - *Fluid Level*: Marqueur spécifique, mais peu prévalent dans la population non-anticoagulée (entre 1-7%)<sup>23-25</sup>
    - Littérature suggère prévalence augmentée chez les patients anticoagulés ou ayant des coagulopathies
      - MAIS Marqueur ne semble pas plus prévalent dans notre étude (4%) ni celui de Zimmer et al (8.5%)<sup>21</sup>



# LIMITATIONS

- Faible puissance statistique
- Biais de sélection
  - CHUM, centre tertiaire pour les cas d'HIP urgents/graves;
  - Pertes au suivi =
    - Cas potentiellement plus graves non-comptabilisés et impossibilité d'étudier l'atteinte fonctionnelle des patients

# CONCLUSION

- Analyse préliminaire des données ne démontre pas d'association entre les marqueurs et l'EH
- Pas de différence significative dans la prévalence des marqueurs d'expansion entre les groupes avec et sans expansion
- Cependant, la petite taille d'échantillon et la faible prévalence de certains marqueurs nous empêchent de tirer des conclusions à ce stade
- **Tâches à effectuer:**
  - Compléter l'analyse des marqueurs de prédiction d'EH des nouveaux cas
  - Étudier l'accord inter-observateur des marqueurs

## REMERCIEMENTS

- Bourse d'excellence Dr Jacques Saltiel (2023)
- Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de l'Université de Montréal

## RÉFÉRENCES

- Fernando, S. M., Qureshi, D., Talarico, R., Tanuseputro, P., Dowlatshahi, D., Sood, M. M., Smith, E. E., Hill, M. D., McCredie, V. A., Scales, D. C., English, S. W., Rochweg, B., & Kyermanteng, K. (2021). Intracerebral Hemorrhage Incidence, Mortality, and Association With Oral Anticoagulation Use: A Population Study. *Stroke*, 52(5), 1673–1681. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032550>
- Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., & Anderson, C. S. (2018). Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*, 392(10154), 1257-1268. doi:10.1016/s0140-6736(18)31878-6
- An, S. J., Kim, T. J., & Yoon, B. W. (2017). Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*, 19(1), 3-10. doi:10.5853/jos.2016.00864
- Oje, L. R., Madsbo, M. A., Sothel, O., Jakola, A. S., Giannadakis, C., Vorhaug, A., Padyachy, L., Jensberg, H., Dodick, D., Salvesen, G., & Gulati, S. (2018). Functional outcome and survival following spontaneous intracerebral hemorrhage: A retrospective population-based study. *Brain and Behavior*, 9(10), e01113. <https://doi.org/10.1002/brb3.1113>
- Abulhasan, Y. B., Teitelbaum, J., Al-Ramadhani, K., Morrison, K. T., & Angle, M. R. (2023). Functional Outcomes and Mortality in Patients with Intracerebral Hemorrhage After Intensive Medical and Surgical Support. *Neurology*, 100(19), e1985-e1995. doi:10.1212/wnl.0000000000207132
- Dowlatshahi, D., Demchuk, A. M., Flaherty, M. L., Ali, M., Lyden, P. L., & Smith, E. E. (2011). Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*, 76(14), 1238-1244. doi:10.1212/WNL.0b013e3182143317
- Al-Mufti, F., Thabet, A. M., Singh, T., El-Ghanem, M., Amuluru, K., & Gandhi, C. D. (2018). Clinical and Radiographic Predictors of Intracerebral Hemorrhage Outcome. *Interv Neurol*, 7(1-2), 118-136. doi:10.1159/000484571
- Delgado Almondoz, J. E., Yoo, A. J., Stone, M. J., Schaefer, P. W., Goldstein, et al. (2009). Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*, 40(9), 2994-3000. doi:10.1161/strokeaha.109.554667
- Demchuk, A. M., Dowlatshahi, D., Rodriguez-Luna, D., Molina, et al. (2012). Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 11(4), 307-314. doi:10.1016/s1474-4422(12)70038-8
- Huynh, T. J., Demchuk, A. M., Dowlatshahi, D., Gladstone, D. J., et al. (2013). Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: analysis from the PREDICT study. *Stroke*, 44(4), 972-977. doi:10.1161/strokeaha.111.000410
- Peng, W. J., Reis, C., Reis, H., Zhang, J., & Yang, J. (2017). Predictive Value of CTA Spot Sign on Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage Patients. *Biomed Res Int*, 2017, 4137210. doi:10.1155/2017/4137210
- Wada, R., Aviv, R. I., Fox, A. J., Sahlas, J., Gladstone, D. J., Tomlinson, G., & Symons, S. P. (2007). CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 38(4), 1257-1262. doi:10.1161/01.STR.0000259633.59004.f3
- Xu, X., Zhang, J., Yang, K., Wang, Q., Xu, B., & Chen, X. (2018). Accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion and clinical outcome: A meta-analysis. *Medicine*, 97(34), e11945. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011945>
- New, P. F., & Aronow, S. (1976). Attenuation measurements of whole blood and blood fractions in computed tomography. *Radiology*, 121(3 Pt 1), 635-640. <https://doi.org/10.1148/121.3.635>
- Barras, C. D., Tress, B. M., Christensen, S., MacGregor, L., Collins, M., Desmond, P. M., Skolnick, B. E., Mayer, S. A., Broderick, J. P., Diringer, M. N., Steiner, T., Davis, S. M., & Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators (2009). Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*, 40(4), 1325-1331. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536888>
- Barras, C. D., Tress, B. M., Christensen, S., MacGregor, L., Collins, M., Desmond, P. M., Skolnick, B. E., Mayer, S. A., Broderick, J. P., Diringer, M. N., Steiner, T., Davis, S. M., & Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators (2009). Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*, 40(4), 1325-1331. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536888>
- Li, Q., Liu, Q. J., Yang, W. S., Wang, X. C., Zhao, L. B., Xiong, X., Li, R., Cao, D., Zhu, D., Wei, X., & Xie, P. (2017). Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 48(11), 3019-3025. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.077985>
- Li, Q., Zhang, G., Huang, Y. J., Dong, M. X., Lv, F. J., Wei, X., Chen, J. J., Zhang, L. J., Qin, X. Y., & Xie, P. (2015). Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 46(8), 2119-2123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009185>
- Li, Q., Zhang, G., Xiong, X., Wang, X. C., Yang, W. S., Li, K. W., Wei, X., & Xie, P. (2016). Black Hole Sign: Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 47(7), 1777-1781. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013186>
- Yogendrakumar, V., Ramsay, T., Fergusson, D., Demchuk, A. M., Aviv, R. I., Rodriguez-Luna, D. et al. (2019). New and expanding ventricular hemorrhage predicts poor outcome in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 93(9), e879-e888. doi:10.1212/wnl.0000000000008007
13. Zimmer, S., Meier, J., Minnerup, J., Wildgruber, M., Broocks, G., Nawabi, J., ... Sporns, P. B. (2020). Prognostic Value of Non-Contrast CT Markers and Spot Sign for Outcome Prediction in Patients With Intracerebral Hemorrhage Under Oral Anticoagulation. *J Clin Med*, 9(4). doi:10.3390/jcm9041077
- Arba, F., Rinaldi, C., Boulouis, G., Fainardi, E., Charidimou, A., & Morotti, A. (2021). Noncontrast Computed Tomography Markers of Cerebral Hemorrhage Expansion: Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 17474930211061639. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/17474930211061639>
- Blacquiere, D., Demchuk, A. M., Al-Hazzaa, M., Deshpande, A., Petrich, W., Aviv, R. I., Rodriguez-Luna, D., Molina, C. A., Silva Blas, Y., Dziulowski, I., Czlonkowska, A., Boulanger, J. M., Lum, C., Gubitz, G., Padma, V., Roy, J., Kase, C. S., Bhatia, R., Hill, M. D., Dowlatshahi, D., ... PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group (2015). Intracerebral Hematoma Morphology Appearance on Noncontrast Computed Tomography Predicts Significant Hematoma Expansion. *Stroke*, 46(11), 3111-3116. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010566>
- Boulouis, G., Morotti, A., Brouwers, H. B., Charidimou, A., Jessel, M. J., Auriel, E., Pontes-Neto, O., Ayres, A., Vashkevich, A., Schwab, K. M., Rosand, J., Viswanathan, A., Gurof, M. E., Greenberg, S. M., & Goldstein, J. N. (2016). Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA neurology*, 73(8), 961-968. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2016.1218>
- Sato, S., Delcourt, C., Zhang, S., Arima, H., Heeley, E., Zheng, D., Al-Shahi Salman, R., Stapf, C., Tzourio, C., Robinson, T., Lindley, R. I., Chalmers, J., Anderson, C. S., & INTERACT2 Investigators (2016). Determinants and Prognostic Significance of Hematoma Sedimentation Levels in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 41(1-2), 80-86. <https://doi.org/10.1159/000442532>