

Wpływ niedokrwistości na stan neurologiczny oraz funkcjonalny chorych w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu – raport wstępny

The impact of anemia on neurological and functional state in patients in acute stroke – preliminary report

Anetta Lasek-Bal¹, Michał Holecki², Arkadiusz Stęposz¹, Daria Wocławska¹

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

WSTĘP: Anemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Celem badania była ocena potencjalnego wpływu niedokrwistości na stan neurologiczny pacjentów w pierwszej dobie oraz funkcjonalny w 14 dobie od wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu.

MATERIAŁ I METODY: Do prospektywnego badania włączono 109 pacjentów (w tym 53 kobiety) w wieku $72,8 \pm 11,12$ w pierwszej dobie pierwszego w życiu udaru mózgu. Porównano częstość wybranych chorób i parametrów biochemicznych, stan neurologiczny (wg NIHSS) w pierwszej oraz stan funkcjonowania (wg mRankin) w 14 dobie od wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z anemią oraz prawidłowym stężeniem hemoglobiny.

WYNIKI: Anemię stwierdzono u 34 pacjentów (15 kobiet oraz 19 mężczyzn) oraz 8 pacjentów w wieku ≤ 65 r.ż. Częstość lekkiego i umiarkowanego/ciężkiego deficytu neurologicznego w pierwszej dobie nie różniła się znamienne między pacjentami z anemią i bez anemii. Częstość stanu funkcjonalnego na poziomie 3–5 Rankin w 14 dobie oraz zgonu (do 14 dni od zachorowania) nie różniła się znamienne między tymi pacjentami. Stan neurologiczny pacjentów z anemią w pierwszej dobie udaru mózgu okazał się niezależnym czynnikiem gorszego rokowania odnośnie do stanu funkcjonalnego w 14 dobie udaru mózgu oraz zgonu do 14 doby od zachorowania.

WNIOSKI: Niedokrwistość występuje u ok. 1/3 pacjentów z ostrym niedokrwiennym udarem mózgu. Lekka oraz umiarkowana niedokrwistość nie wykazuje istotnego negatywnego wpływu na stan neurologiczny oraz funkcjonalny pacjentów w ostrym okresie udaru. Stan neurologiczny w pierwszej dobie udaru niedokrwiennego jest niezależnym czynnikiem złego rokowania w obserwacji krótkoterminowej u pacjentów z anemią.

SŁOWA KLUCZOWE

udar mózgu, anemia, NIHSS, mRankin

Received: 10.11.2016

Revised: 11.12.2016

Accepted: 12.12.2016

Published online: 30.12.2016

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal, Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, tel.: +48 32 359 83 06, e-mail: abal@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anemia is a risk factor for cerebrovascular events. The aim of this study was to evaluate the prevalence of anemia among patients who underwent a first-ever stroke and its impact on the neurological and functional state in the acute phase of stroke.

MATERIAL AND METHODS: The prospective study encompassed 109 patients (53 women) aged 72.8 ± 11.12 after stroke. We analyzed their neurological state on the first day after stroke by NIHSS and their functional status on the 14th day after the onset of stroke by the modified Rankin scale among patients with anemia and without anemia.

RESULTS: Anemia was found in 34 patients, in 15 women and 19 men; 8 patients aged ≤ 65 years. The neurological deficit according to NIHSS, functional status at the level of 3–5 by mRS and death did not differ significantly between the analyzed groups. An independent predictor of a worse functional status on the 14th day after stroke or death in Group 1 included the neurological state on the 1st day following stroke.

CONCLUSIONS: Anemia appeared in approximately 1/3 patients suffering a stroke. Slight or moderate anemia in the acute period of stroke did not significantly influence the neurological or functional status in the acute phase of stroke. The neurological state on the first day is an independent factor of a poor prognosis in patients with anemia in short-term follow-up.

KEY WORDS

stroke, anemia, NIHSS, mRankin

WSTĘP

Anemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Obserwowano ją u ponad połowy dzieci z udarem mózgu przy nieobecności innych czynników ryzyka niedokrwienia mózgu [1,2,3,4]. Związek między niedokrwistością a wystąpieniem oraz przebiegiem udaru mózgu u dorosłych nie jest jednoznacznie określony. [5] Najwięcej uwagi poświęca się temu zagadnieniu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatą. Podkreśla się znaczenie czynników genetycznych i molekularnych u podłoża niedokrwienia struktur nerwowych w tej grupie chorych [6]. U osób bez pierwotnych schorzeń hematologicznych obserwowano negatywny wpływ anemii na przebieg krwotocznego udaru mózgu. Badania ostatnich lat wskazują na związek między anemią w okresie udaru a wielkością obszaru zawałowego, inwalidztwem oraz śmiertelnością w przewlekłym okresie udaru mózgu [7,8,9]. Nie oceniano dotychczas wpływu anemii na przebieg ostrej fazy udaru mózgu oraz rokowanie w obserwacji krótkoterminowej.

Celem badania była ocena potencjalnego wpływu niedokrwistości na stan neurologiczny pacjentów w pierwszej dobie oraz funkcjonalny w 14 dobie od wystąpienia niedokrwienego udaru mózgu.

MATERIAŁ I METODY

Do prospektywnego badania w okresie od listopada 2012 do lutego 2013 włączono 109 (w tym 53 kobiety) pacjentów w wieku $72,8 \pm 11,12$ (mediana 75, min 29, max. 92) hospitalizowanych z powodu niedo-

krwiennego udaru mózgu na Oddziale Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Kwalifikowano pacjentów w pierwszej dobie pierwszego w życiu niedokrwienego udaru mózgu rozpoznanego zgodnie z kryteriami WHO na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego (tomografia komputerowa TK i/lub rezonans magnetyczny MRI głowy). [10] Nie kwalifikowano chorych z udarem niedokrwinnym wtórnie ukrwotoczonym oraz spowodowanym skurczem naczyniowym w przebiegu krwawienia wewnątrzczaszkowego. Wszystkich pacjentów poddano diagnostyce oraz terapii zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [11]. U każdego chorego przeprowadzono wywiad wraz z badaniem przedmiotowym internistycznym i neurologicznym, wykonano TK głowy oraz badanie krwi, w tym morfologię w pierwszej dobie hospitalizacji.

Na podstawie dotychczasowej dokumentacji pacjentów oraz wyników badań podczas hospitalizacji ustalono obecność chorób oraz stanów będących powszechnie uznawanych za pewne oraz prawdopodobne czynniki ryzyka udaru mózgu, tj. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, migotania przedsionków, zaburzeń lipidowych.

Zastosowano definicje anemii wg WHO: $< 13,5$ g/dl u mężczyzn oraz < 12 g/dl u kobiet [12]. Oceniono częstość występowania anemii w całej grupie badanych, wśród kobiet i mężczyzn oraz osób $\leq i > 65$ r.ż. Oceniono częstość wybranych chorób i parametrów biochemicznych, stan neurologiczny w pierwszej (wg NIHSS) oraz stan funkcjonowania w 14 dobie od wystąpienia udaru mózgu (wg mRankin) u pacjentów z anemią (grupa 1) oraz prawidłowym stężeniem hemoglobiny (grupa 2) [13,14]. Dokonano porównania między grupami. Oceniono stan neurologiczny w pierw-

szej dobie od udaru (NIHSS) w grupach 1 i 2, wyróżniając „lekki” (NIHSS 0–4) oraz umiarkowany/ciężki (NIHSS > 4) deficyt neurologiczny. Dokonano porównania między grupami.

Przeprowadzono analizę regresji logistycznej w celu ustalenia niezależnych czynników złego rokowania (stan wg Rankin 3–5 oraz zgon) wśród pacjentów grupy 1. Analizowano znaczenie następujących czynników: płeć, wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, migotanie przedsionków.

WYNIKI

Anemię stwierdzono u 15 kobiet oraz u 19 mężczyzn oraz u 8 pacjentów w wieku ≤ 65 r.ż. Różnice dotyczące występowania anemii z uwzględnieniem płci i wieku nie były znamienne statystycznie. Wśród pacjentów z anemią (grupa 1) znamienne częściej występowała cukrzyca oraz nieprawidłowe parametry nerkowe (kreatynina i/lub eGFR), natomiast zaburzenia gospodarki lipidowej znamienne częściej obserwowano w grupie pacjentów bez anemii (grupa 2). Częstość występowania pozostałych wybranych do analizy parametrów w grupach 1 i 2 nie była znamieną statystycznie. Charakterystykę pacjentów z anemią oraz prawidłowymi parametrami morfologii przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka grup 1 i 2
Table I. Characteristics of patients from Groups 1 and 2

| Badane parametry | Pacjenci z anemią n = 34 | Pacjenci bez anemii n = 75 | p (Chi ²) |
|------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Wiek | 74,44 ± 10,58 | 71,26 ± 11,66 | 0,17* |
| Terapia trombolityczna | 3 | 8 | 0,19 |
| Na ⁺ | 138,33 ± 4,11 | 138,09 ± 3,81 | 0,77* |
| K ⁺ | 4,03 ± 0,41 | 3,95 ± 0,48 | 0,39* |
| eGFR | 58,56 ± 26,14 | 71,95 ± 17,11 | 0,02** |
| CrCl | 1,28 ± 0,67 | 0,93 ± 0,24 | 0,00* |
| NIHSS | 5,48 ± 4,88 min 0, max 16 | 4,96 ± 4,83 min 0, max 18 | 0,50** |
| mRS | 2,78 ± 1,96 min 0, max 6 | 2,39 ± 1,94 min 0, max 6 | 0,31** |
| mRS 3-5 | 16 | 33 | 0,56 |
| Nadciśnienie tętnicze | 27 | 68 | 0,34 |
| Cukrzyca | 15 | 20 | 0,02 |
| Migotanie przedsionków | 12 | 22 | 0,40 |
| Zaburzenia lipidowe | 3 | 17 | 0,04 |

* t-Student's test

** U Mann-Whitney test

eGFR – szacowana filtracja kłębuszkowa, CrCl – klirens kreatyniny, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – modified Rankin Scale

Średnie stężenie hemoglobiny wśród pacjentów z anemią wyniosło $11,09 \pm 1,22$ (mediana 1,24; min 8,39; max 12,86). Średnie stężenie hemoglobiny u kobiet wyniosło: $13,00 \pm 1,74$ (mediana 13,14; min 8,37; max 17,47), natomiast u mężczyzn: $13,63 \pm 2,12$ (mediana 14,06; min 8,61; max 18,18). Częstość lekkiego i umiarkowanego/ciężkiego deficytu neurologicznego nie różniła się znamienne między grupami 1 i 2 (tab. II).

Tabela II. Stan neurologiczny w grupach 1 i 2
Table II. Neurological state in Groups 1 and 2

| Stan neurologiczny | Pacjenci z anemią n = 34 | Pacjenci bez anemii n = 75 | p |
|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|------|
| NIHSS 0–4 | 19 | 48 | 0,45 |
| NIHSS > 5 | 15 | 27 | |

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Częstość stanu funkcjonowania na poziomie 3–5 Rankin oraz zgonu nie różniła się znamienne między grupami 1 i 2 (tab. III).

Tabela III. Stan funkcjonalny w grupach 1 i 2
Table III. Functional state in Groups 1 and 2

| Stan wg skali Rankin | Pacjenci z anemią n = 34 | Pacjenci bez anemii n = 75 | p |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|------|
| mRS 0–2 | 14 | 40 | 0,43 |
| mRS 3–5 | 17 | 33 | 0,56 |
| Zgon | 2 | 3 | 0,61 |

mRS – modified Rankin Scale

Stan neurologiczny (NIHSS) pacjentów z anemią w pierwszej dobie od udaru mózgu okazał się niezależnym czynnikiem gorszego rokowania odnośnie do stanu funkcjonalnego (3–5 punktów w mRankin) w 14 dobie udaru mózgu (RR 1,24; 95% CI: 1,10–1,37; p = 0,00) oraz zgonu do 14 doby od zachorowania (RR 1,26; 95% CI: 1,03–1,59; p = 0,02).

DYSKUSJA

Anemia zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w tym ostrego niedokrwienia mózgu [15,16]. Wykazano jej wpływ na wzrost śmiertelności, niesprawność, upadki i zaburzenia intelektualne u osób starszych oraz ostre niedokrwienie mózgu u dzieci. [17,18,19,20,21,22]. Stwierdzono, że u pacjentów z udarem krwotocznym niskie stężenie hemoglobiny w ostrym okresie choroby jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym deficytu neurologicznego [23]. Udowodniono związek anemii z wielkością wewnątrzczaszkowego ogniska krwotocznego [24,25].

Z wyjątkiem chorych z anemią sierpowatą, znaczenie anemii dla niedokrwienia mózgu u osób dorosłych nie zostało ustalone. Biorąc pod uwagę częstość w popu-

lacji zarówno udaru mózgu, jak i anemii, problem ewentualnego związku przyczynowo-skutkowego czy wpływu anemii na przebieg udaru mózgu u dorosłych jest stosunkowo rzadko dyskutowany, zwłaszcza w odniesieniu do udaru niedokrwinnego.

W prezentowanym badaniu anemię stwierdzono u prawie 30% pacjentów z niedokrwinnym udarem mózgu, zwłaszcza u osób > 65 r.ż. Nie stwierdzono istotnego związku między anemią a płcią badanych. Tanne i wsp. obserwowali odwrotną korelację między stężeniem hemoglobiny a wiekiem [29]. Dubyk i wsp. stwierdzili, że wśród pacjentów z pierwszym w życiu udarem mózgu > 65 r.ż. anemia występuje częściej niż wskazują na to rejestry populacyjne (NHANESS III) [26]. W obecnym badaniu niedokrwistość znamiennej częściej stwierdzano u osób z nieprawidłowymi parametrami nerkowymi oraz cukrzycą.

W prezentowanym badaniu anemia wiązała się z gorszym stanem neurologicznym w pierwszej dobie od udaru mózgu oraz poważniejszym stopniem niepełnosprawności i uzależnienia od opiekuna w 14 dobie od wystąpienia udaru. W porównaniu jednak z osobami z prawidłowym stężeniem hemoglobiny różnice nie były znamienne statystycznie.

Czynnikami niezależnymi gorszego rokowania w krótkoterminowej obserwacji po udarze mózgu u pacjentów z anemią okazał się stan neurologiczny w pierwszej dobie od udaru mózgu. Stan pacjentów wg NIHSS, podobnie jak wiek, są uznanymi czynnikami predykcyjnymi inwalidztwa oraz zgonu podczas hospitalizacji pacjentów z udarem mózgu [27]. Zaburzenia dystrybucji tlenu do tkanki nerwowej indukują hipoksję w rejonie mózgu dotkniętym upośledzonym przepływem krwi. Anemia powoduje hyperkinezę w krążeniu mózgowym oraz zwiększa ekspresję śródbłonkowych

molekuł adhezyjnych, sprzyjając formowaniu się skrzepliny i migracji materiału zatorowego [28].

W prezentowanym badaniu u pacjentów z anemią, w porównaniu z osobami z prawidłowym stężeniem hemoglobiny, nie stwierdzono istotnych różnic w stanie neurologicznym i funkcjonalnym oraz pod względem liczby zgonów w ostrej fazie udaru. Taki związek udowodniono w obserwacji krótko- i długoterminowej u pacjentów z chorobą wieńcową [15,29]. Warto jednak podkreślić, że w obecnym badaniu średnie stężenie hemoglobiny u pacjentów z anemią wynosiło ponad 10 g/dl. Jest prawdopodobne, że na tym poziomie niedokrwistości u pacjentów wydolne były mechanizmy kompensujące negatywny wpływ anemii w ostrym okresie udaru mózgu.

Potrzebne są dalsze badania w celu określenia znaczenia anemii dla przebiegu udaru mózgu oraz neurologicznego deficytu poudarowego. Ograniczeniem badania w tym przypadku jest brak analizy wpływu stanu sprzed udaru mózgu na stopień niepełnosprawności poudarowej.

WNIOSKI

1. Niedokrwistość występuje u ok. 1/3 pacjentów z ostrym niedokrwinnym udarem mózgu.
2. Lekka oraz umiarkowana niedokrwistość nie wykazuje istotnego negatywnego wpływu na stan neurologiczny oraz funkcjonalny pacjentów w ostrym okresie udaru mózgu.
3. Stan neurologiczny w pierwszej dobie od udaru niedokrwinnego jest niezależnym czynnikiem złego rokowania w obserwacji krótkoterminowej u pacjentów z anemią.

Author's contribution

Study design – A. Lasek-Bal, M. Holecki

Data collection – A. Stęposz

Data interpretation – A. Lasek-Bal, A. Stęposz, M. Holecki, D. Wocławska

Statistical analysis – A. Lasek-Bal, A. Stęposz

Manuscript preparation – A. Lasek-Bal, A. Stęposz, M. Holecki, D. Wocławska

Literature research – A. Lasek-Bal, A. Stęposz, M. Holecki, D. Wocławska

REFERENCES

1. Saxena K., Ranalli M., Khan N., Blanchong C., Kahwash S.B. Fatal stroke in a child with severe iron deficiency anemia and multiple hereditary risk factors for thrombosis. *Clin. Pediatr.* 2005; 44: 175–180.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Mather D.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Soliman E.Z., Sorlie P.D., Sotoodehnia N., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
3. Maguire J.L., deVeber G., Parkin P.C. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics* 2007; 120: 1053–1057.
4. Azab S.F., Abdelsalam S.M., Saleh S.H., Elbehedy R.M., Lotfy S.M., Esh A.M., Srea M.A., Aziz K.A. Iron deficiency anemia as a risk factor for cerebrovascular events in early childhood: a case-control study. *Ann Hematol.* 2014; 93: 571–576.
5. Tegos T.J., Kalodiki E., Daskalopoulou S.S., Nicolaides A.N. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors – Part I of III. *Angiology.* 2000; 51: 793–808.
6. Driscoll M.C., Hurler A., Styles L., McKie V., Files B., Olivieri N., Pegelow C., Berman B., Drachtman R., Patel K., Brambilla D. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood.* 2003; 101: 2401–2404.

7. Huang W.Y., Chen I.C., Meng L., Weng W.C., Peng T.I. The influence of anemia on clinical presentation and outcome of patients with first-ever atherosclerosis-related ischemic stroke. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16: 645–649.
8. Nybo M., Kristensen S.R., Mickley H., Jensen J.K. The influence of anaemia on stroke prognosis and its relation to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 477–482.
9. Tanne D., Molshatzki N., Merzeliak O., Tsabari R., Toashi M., Schwammenthal Y. Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. *BMC Neurol.* 2010; 10: 22.
10. The World Bank. World Development Report 1993. Investing in health. Oxford University Press, Oxford 1993.
11. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr, Bruno A., Connors J.J., Demmaerschalk B.M., Khatri P., McMullan P.W. Jr, Qureshi A.I., Rosenfield K., Scott P.A., Summers D.R., Wang D.Z., Wintermark M., Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
12. Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747–1750.
13. Young F.B., Weir C.J., Lees K.R. GAIN International Trial Steering Committee and Investigators. Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke* 2005; 36: 2187–2192.
14. Weisscher N., Vermeulen M., Roos Y.B., de Haan R.J. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0–1 or 0–2? *J. Neurol.* 2008; 255: 867–874.
15. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P., Burton P.B., Murphy S.A., McCabe C.H., Gibson C.M., Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042–2049.
16. Lawler P.R., Filion K.B., Dourian T., Atallah R., Garfinkle M., Eisenberg M.J. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.* 2013; 165: 143–153.
17. Bowling C.B., Muntner P., Bradbury B.D., Kilpatrick R.D., Isitt J.J., Warriner A.H., Curtis J.R., Judd S., Brown C.J., Allman R.M., Warnock D.G., McClellan W. Low hemoglobin levels and recurrent falls in U.S. men and women: prospective findings from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Am. J. Med. Sci.* 2013; 345: 446–454.
18. Penninx B.W., Pahor M., Woodman R.C., Guralnik J.M. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2006; 61: 474–479.
19. Penninx B.W., Pluijm S.M., Lips P., Woodman R., Miedema K., Guralnik J.M., Deeg D.J. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 2106–2111.
20. Shah R.C., Wilson R.S., Tang Y., Dong X., Murray A., Bennett D.A. Relation of hemoglobin to level of cognitive function in older persons. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 40–46.
21. Dong X., Mendes de Leon C., Artz A., Tang Y., Shah R., Evans D.A. population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2008; 63: 873–878.
22. Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J., Tonelli M., Klarenbach S., Hemmelgarn B.R. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006; 107: 3841–3846.
23. Diedler J., Sykora M., Hahn P., Heerlein K., Schölzke M.N., Kellert L., Bösel J., Poli S., Steiner T. Low hemoglobin is associated with poor functional outcome after non-traumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit. Care.* 2010; 14: R63.
24. Hemphill J.C., Bonovich D.C., Besmertis L., Manley G.T., Johnston S.C. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891–897.
25. Kumar M.A., Rost N.S., Snider R.W., Manley G.T., Johnston S.C. Anemia and hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage. *Crit. Care. Med.* 2009; 37: 1442–1447.
26. DUBYK M.D., CARD R.T., WHITING S.J., BOYLE C.A., ZLOTKIN S.H., PATERSON P.G. Iron deficiency anemia prevalence at first stroke or transient ischemic attack. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39(2): 189–195.
27. Koennecke H.C., Belz W., Berfelde D., Endres M., Fitzek S., Hamilton F., Kreitsch P., Mackert B.M., Nabavi D.G., Nolte C.H., Pöhl W., Schmehl I., Schmitz B., von Brevern M., Walter G., Heuschmann P.U. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011; 77: 965–972.
28. Kim J.S., Kang S.Y., Grines C.L., Cox D.A., Garcia E., Mehran R., Tchong J.E., Griffin J.J., Guagliumi G., Stuckey T., Turco M., Cohen D.A., Negoita M., Lansky A.J., Stone G.W. Bleeding and subsequent anemia: a precipitant for cerebral infarction. *Eur. Neurol.* 2000; 43: 201–208.
29. Nikolsky E., Aymong E.D., Halkin A. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 547–553.