

Czynniki ryzyka ukrwotoczenia zawału mózgu

Risk factors for hemorrhagic transformation in ischemic stroke

**Maria Ejma¹, Konstanty Gurański¹, Ryszard Podemski¹, Mieszko Zagrajek¹,
Krzysztof Kowalewski²**

¹Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Pracownia Tomografii Komputerowej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

Streszczenie

Wstęp. Celem pracy jest ocena czynników ryzyka ukrwotoczenia zawału mózgu, oparta na analizie klinicznej u chorych leczonych w Klinice Neurologii AM we Wrocławiu w latach 2002–2005.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono wśród 125 chorych (46 kobiet i 79 mężczyzn) w wieku 21–84 lat (śr. 57 lat), z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu o lokalizacji nadnamiotowej. U każdego pacjenta 2-krotnie wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) głowy: w 1. (CT1) i 5. dobie (CT2) udaru. Na podstawie obrazu CT chorych podzielono na dwie grupy: grupa I — udar niedokrwienny bez cech ukrwotoczenia ($n = 99$), grupa II — udar niedokrwienny ukrwotoczony ($n = 26$). W obu grupach porównano czynniki ryzyka, które mogły wpływać na ukrwotoczenie zawału: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migotanie przedsionków, niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej, zaburzenia gospodarki lipidowej. Pod uwagę brano także podłoże udaru (zatorowe, zakrzepowe) oraz głębokość deficytu neurologicznego w pierwszej dobie udaru oraz po upływie 2 tygodni od początku choroby, ocenianego za pomocą skali Orgogozo.

Wyniki. U 113 chorych (90,4%) zawał obejmował obszar unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (MCA, *middle cerebral artery*), a u 12 (9,6%) zmiany niedokrwienne znajdowały się w obszarze unaczynienia tętnicy tylnej mózgu (PCA, *posterior cerebral artery*). Ukrwotoczenie zawału wystąpiło u 26 osób (21%), w tym u 23 pacjentów z zawałem w zakresie unaczynienia MCA i u 3 chorych w zakresie unaczynienia PCA. W grupie osób z zawałem ukrwotoczonym podłoże udaru często było zatorowe, deficyt neurologiczny przy przyjęciu — głęboki (średnio 23 pkt. w skali Orgogozo), a w badaniu CT1 występowały przeważnie wczesne, rozległe zmiany hipodensyjne. Zamknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA, *internal carotid artery*) częściej wykazywano w badaniu dopplerowskim u osób bez ukrwotoczenia zawału. Pozostałe analizowane czynniki nie wpływały na ukrwotoczenie zawału.

Wnioski. Zatorowe podłoże udaru, głęboki deficyt neurologiczny oraz wczesne, rozległe zmiany niedokrwienne w badaniu CT zwiększają ryzyko ukrwotoczenia zawału mózgu.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, ukrwotoczenie zawału, czynniki ryzyka

Abstract

Introduction. Risk factors for hemorrhagic transformation in ischemic stroke were analyzed in the patients who were treated in the Neurology Department in Wrocław between 2002–2005.

Material and methods. 125 patients (46 women and 79 men), age range 21 to 84 years (mean 57 years) with supratentorial ischemic stroke were included. CT scans were performed on the first (CT1) and fifth (CT2) day after symptoms onset. Based on CT scan results, patients were classified into 2 groups: I — with hemorrhagic transformation ($n = 99$) and II — without hemorrhagic transformation ($n = 26$). Potential risk factors for hemorrhagic transformation were evaluated, such as hypertension, diabetes, atrial fibrillation, internal cerebral artery occlusion, serum cholesterol level, stroke mechanism (embolic or thrombotic), severity of the neurological deficit (assessed by means of the Orgogozo Scale).

Results. 113 patients (90.4%) had infarction involving the middle cerebral artery (MCA) territory and in 12 (9.6%) patient infarction was located in posterior cerebral artery (PCA) territory. Hemorrhagic transformation occurred in 26 patients (21%): in 23 patients with infarction of MCA territory and in 3 with PCA territory. Embolic stroke, severe neurological deficit, early major ischemic changes on CT scan were associated with increased risk of hemorrhagic transformation. Internal cerebral artery occlusion on Doppler examination was detected more frequently in patients without hemorrhage. No association between hypertension, diabetes, atrial fibrillation, serum cholesterol level and hemorrhagic transformation was found.

Conclusions. Embolic stroke, severe neurological deficit, early major ischemic changes on CT scan could be predictive of hemorrhagic transformation in stroke.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic transformation, risk factors

Adres do korespondencji:

Dr med. Maria Ejma
Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu
ul. Traugutta 116, 50–420 Wrocław
tel.: 0 71 789 03 58
e-mail: mejma@interia.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 25 maja 2006 r.
Zaakceptowano do druku: 8 czerwca 2006 r.

Wstęp

Ukrwotocznienie zawału mózgu występuje u około 20–40% chorych z udarem niedokrwienym [1–5]. W przypadku masywnego ukrwotocznienia nasila się obrzęk mózgu i pogarsza się stan kliniczny [6]. Badania doświadczalne i obserwacje kliniczne wykazały, że leczenie trombolityczne zwiększa ryzyko ukrwotocznienia zawału 5–10-krotnie [3–5, 7]. Jest to jedna z głównych przyczyn ograniczonej skuteczności trombolizy w udarze niedokrwienym mózgu. Stwarza to konieczność dokładnego zdefiniowania czynników ryzyka ukrwotocznienia zawału u każdego pacjenta we wczesnym okresie udaru mózgu. Uwzględnienie tych czynników może ograniczyć liczbę powikłań krwotocznych, a tym samym — zwiększyć skuteczność leczenia trombolitycznego.

Z dotychczasowych obserwacji wynika, że zatorowe podłoże udaru, wczesne zmiany niedokrwienne w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), rozległe ognisko zawałowe z efektem masy, głęboki deficyt neurologiczny oraz podeszły wiek sprzyjają powikłaniom krwotocznym [2, 8–16]. Dyskusyjna jest rola nadciśnienia tętniczego oraz wysokich wartości ciśnienia w ostrym okresie udaru [13, 15–19]. Również nie wyjaśniono ewentualnego wpływu cukrzycy i stężenia cholesterolu w surowicy na zwiększenie ryzyka ukrwotocznienia zawału [11, 20–22].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, celem prezentowanej pracy była kliniczno-radiologiczna analiza czynników, które mogą zwiększać ryzyko ukrwotocznienia zawału.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono wśród 125 osób (46 kobiet, 79 mężczyzn) w wieku 21–84 lat (śr. 57 lat), leczonych w Klinice Neurologii AM we Wrocławiu z rozpoznaniem nadnamiotowego, niezatokowego udaru niedokrwienego mózgu. Badania CT wykonywano w Pracowni Tomografii Komputerowej Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu (kierownik pracowni: prof. dr hab. Marek Sasiadek), za pomocą aparatu CT Somatom PLUS 4 firmy Siemens. Badanie wykonano w 1. (CT1) oraz w 5. (CT2) dobie udaru. W CT1 oceniano obecność oraz lokalizację zmian hipodensyjnych, ich rozległość (ponad 1/3 obszaru unaczynienia MCA lub mniej) oraz ewentualne podwyższenie gęstości tętnicy środkowej mózgu (HMCAS, *hyperdense middle cerebral artery sign*). Na podstawie obrazu uzyskanego w CT2 chorych podzielono na dwie grupy: I — udar niedokrwienny bez

ukrwotocznienia (n = 99), II — udar niedokrwienny ukrwotoczniiony (n = 26). Za kryterium ukrwotocznienia przyjęto obecność ogniska lub ognisk hiperdensyjnych w CT w obszarze zawału mózgu. Z badań wykluczono pacjentów z udarem zatokowym (wielkość ogniska < 1,5 cm).

U każdego chorego wykonano EKG, USG serca oraz badanie dopplerowskie tętnic dogłównych. Porównano czynniki ryzyka w obu grupach (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migotanie przedsionków, zamknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej [ICA, *internal carotid artery*] w badaniu dopplerowskim, stężenie cholesterolu w surowicy), podłoże udaru (zatorowe, zakrzepowe) oraz deficyt neurologiczny (na podstawie skali Orgogozo) w 1. dobie udaru i po 2 tygodniach od jego wystąpienia. Zatorowe, sercowopochodne podłoże udaru rozpoznawano na podstawie obecności co najmniej jednego z następujących czynników: obecności materiału zatorowego w badaniu USG serca, migotania przedsionków, wady zastawkowej serca, kardiomiopatii z frakcją wyrzutową poniżej 25% oraz współistnienia ostrego zawału serca.

Wyniki

Ukrwotocznienie zawału w CT2 (5. doba udaru) stwierdzono u 21% osób (grupa II). Średni wiek chorych w tej grupie wynosił 55,6 lat, natomiast w grupie bez cech ukrwotocznienia (grupa I) — 57,5 lat. U chorych z niedokrwieniem w obszarze unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (MCA, *middle cerebral artery*) ukrwotocznienie zaobserwowano u 20%, a na obszarze tętnicy tylnej mózgu (PCA, *posterior cerebral artery*) — u 25% (tab. I). Wczesne zmiany niedokrwienne w CT1 uwidoczniono u 83% pacjentów z zawałem ukrwotoczniowanym i u 61% chorych bez ukrwotocznienia. Rozległy obszar hipodensyjny, przekraczający 1/3 obszaru unaczynienia MCA w CT1 odnotowano u 57% osób z zawałem ukrwotoczniowanym i u 18% bez ukrwotocznienia. Podwyższenie gęstości MCA (HMCAS) stwierdzono u 13% w grupie II i w 11% w grupie I. W badaniu CT2 rozległe cechy zawału wykazano u 85% pacjentów z ukrwotocznieniem i u 53% bez ukrwotocznienia (tab. II).

Zatorowe podłoże udaru zaobserwowano u 46% pacjentów z grupy II i u 29% chorych z grupy I. W grupie I częściej występowało zakrzepowe podłoże udaru (tab. III).

Średnia liczba punktów w skali Orgogozo w 1. dobie udaru wynosiła 23 w grupie II i 42 w grupie I, natomiast po 2 tygodniach od początku choroby odpowiednio — 24 i 52 punkty (tab. IV).

Tabela I. Częstość ukrwotoczenia zawału

Table I. Hemorrhagic transformation rates

Obszar unaczynienia <i>Vascular territory</i>	Zawał ukrwotoczony <i>Hemorrhagic transformation</i> (n = 26)	Zawał nieukrwotoczony <i>Infarct without hemorrhagic transformation</i> (n = 99)
MCA (n = 113)	20% (n = 23)	80% (n = 90)
PCA (n = 12)	25% (n = 3)	75% (n = 9)

MCA (*middle cerebral artery*) — tętnica mózgu środkowa; PCA (*posterior cerebral artery*) — tętnica mózgu tylna

Tabela II. Wczesne zmiany niedokrwienne w CT1 i w CT2 u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w obszarze unaczynienia MCA

Table II. Early ischemic changes on CT1 and CT2 scan in patients with infarction of MCA territory

	Zmiany w badaniu CT <i>Changes on CT scan</i>	Zawał ukrwotoczony <i>Infarct with hemorrhagic transformation</i> (n = 23)	Zawał nieukrwotoczony <i>Infarct without hemorrhagic transformation</i> (n = 90)
CT1	Nieobecne <i>None</i>	17% (n = 4)	39% (n = 35)
	Ograniczone zmiany niedokrwienne (< 1/3 MCA) <i>Small ischemic changes (< 1/3 MCA)</i>	26% (n = 6)	43% (n = 39)
	Rozległe zmiany niedokrwienne (> 1/3 MCA) <i>Major ischemic changes (> 1/3 MCA)</i>	57% (n = 13)	18% (n = 16)
	Hiperdensja MCA <i>HMCAS</i>	13% (n = 3)	11% (n = 10)
CT2	Zawał ograniczony <i>Small infarct</i>	13% (n = 3)	44% (n = 40)
	Zawał rozległy <i>Major infarct</i>	87% (n = 20)	56% (n = 50)

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; MCA (*middle cerebral artery*) — tętnica środkowa mózgu; HMCAS (*hyperdense middle cerebral artery sign*) — podwyższenie gęstości tętnicy środkowej mózgu

Tabela III. Etiologia udaru niedokrwiennego u chorych z zawałem ukrwotocznym i nieukrwotocznym

Table III. Etiology of stroke and hemorrhagic transformation

Podłoże udaru <i>Etiology of stroke</i>	Zawał ukrwotoczony <i>Infarct with hemorrhagic transformation</i> (n = 26)	Zawał nieukrwotoczony <i>Infarct without hemorrhagic transformation</i> (n = 99)
Zatorowe <i>Embolic</i>	46% (n = 12)	29% (n = 29)
Zakrzepowe <i>Thrombotic</i>	31% (n = 8)	51% (n = 50)

Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u około 40% chorych w każdej grupie, cukrzycę — u 14% z grupy I i 15% z grupy II, migotanie przedsionków odpowiednio — u 18% i 23%, a niedrożność

tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie udaru — u 32% i 19%. Średnie stężenie cholesterolu w grupie I wynosiło 217 mg/dl, a w grupie II — 216 mg/dl (tab. V).

Tabela IV. Deficyt neurologiczny u chorych z zawałem ukrwotocznionym i nieukrwotocznionym

Table IV. Neurological deficit and hemorrhagic transformation

Rodzaj zawału <i>Type of stroke</i>	Średnia punktów w skali Orgogozo <i>The mean Orgogozo scale</i>	
	1. doba <i>1st day</i>	14. doba <i>14th day</i>
Zawał ukrwotoczny <i>Infarct with hemorrhagic transformation</i>	23	24
Zawał nieukrwotoczny <i>Infarct without hemorrhagic transformation</i>	42	52

Dyskusja

W różnych badaniach doświadczalnych i klinicznych częstość ukrwotocznienia zawału oscyluje od kilkunastu do kilkudziesięciu procent. W ogólnej liczbie udarów niedokrwiennych ukrwotocznienie zawału spotyka się u około 20–40% chorych. Nieco częściej występuje ono w przypadkach zatoru sercowopochodnego (40–70%) [16, 23].

Rozbieżność danych wiąże się nie tylko z rodzajem i umiejscowieniem zawału, ale zależy także od doświadczenia radiologa, liczebności badanej grupy i metody badania (CT, rezonans magnetyczny, badanie patomorfologiczne), stosowanej terapii, dawki i drogi podawania leku (np. tromboliza dożylna lub dotętnicza). W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego artykułu ukrwotocznienie zawału wykazano u 21% osób.

Jest to względnie mała liczba w porównaniu z wynikami badań innych autorów.

W większości publikowanych prac klinicznych badana grupa składała się z chorych z zawałem w obszarze unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. Przeprowadzono tylko jedno badanie dotyczące ukrwotocznienia zawału w obszarze unaczynienia tętnicy tylnej mózgu, w którym transformację krwotoczną stwierdzono aż w 71% przypadków [24]. W prezentowanym badaniu grupa pacjentów z udarem w zakresie unaczynienia tętnicy tylnej mózgu obejmowała 12 osób. Ukrwotocznienie zawału w CT2 uwidoczniło się tylko u 3 chorych (25%), co procentowo nie różniło się istotnie od grupy z zawałem w obszarze unaczynienia MCA.

Ryzyko ukrwotocznienia zawału w znacznym stopniu zależy od rozległości obszaru niedokrwienia [2, 11–16, 25]. Rozległy zawał powstaje na skutek znacznego spadku regionalnego przepływu mózgowego, z uszkodzeniem bariery krew–mózg, następowym rozmiękaniem i rozpadem zwartej struktury tkankowej, co prowadzi do wtórnego uszkodzenia ściany naczyń, zwiększając prawdopodobieństwo ukrwotocznienia. Cechy rozległego niedokrwienia pojawiają się w badaniu CT z reguły bardzo wcześnie, zwykle już po około 3 godzinach od początku udaru. Jest to przede wszystkim zatarcie granicy między istotą szarą i białą. W kilku badaniach klinicznych wykazano, że obecność wczesnych, rozległych, przekraczających 1/3 obszaru unaczynienia MCA zmian hipodensyjnych w CT istotnie zwiększa ryzyko ukrwotocznienia zawału [3, 13, 26]. W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego artykułu odnotowano, że w grupie II (z ukrwotocznieniem zawału) rozległe zmiany hipodensyjne w CT1 występowały

Tabela V. Częstość naczyniowych czynników ryzyka u chorych z zawałem ukrwotocznionym i nieukrwotocznionym

Table V. The frequency of vascular risk factors for hemorrhagic transformation

Czynniki ryzyka <i>Risk factors</i>	Zawał ukrwotoczny <i>Infarct with hemorrhagic transformation</i> (n = 26)	Zawał nieukrwotoczny <i>Infarct without hemorrhagic transformation</i> (n = 99)
Nadciśnienie tętnicze <i>Arterial hypertension</i>	38% (n = 10)	41% (n = 41)
Cukrzyca <i>Diabetes mellitus</i>	15% (n = 4)	14% (n = 14)
Migotanie przedsionków <i>Atrial fibrillation</i>	23% (n = 6)	18% (n = 18)
Średnie stężenie cholesterolu w surowicy [mg/dl] <i>The mean cholesterol level [mg/dl]</i>	217	216
Niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej <i>Internal cerebral artery occlusion</i>	19% (n = 5)	32% (n = 32)

3-krotnie częściej niż w grupie I (bez ukrwotocznienia). Podwyższenie gęstości MCA w CT1, charakterystyczne dla zawału rozległego, stwierdzono z podobną częstością w obu grupach.

Istnieją dane sugerujące, że cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek oraz zmiany o charakterze leukoarakozji w obrazie CT predysponują do ukrwotocznienia zawału [16, 22, 23, 26–28]. Wiąże się to ze zmniejszeniem elastyczności ściany naczyń, które stają się bardziej podatne na zmiany hemodynamiczne, co zwiększa ryzyko krwawienia. Brak tych dodatkowych czynników ryzyka w badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach powoduje, że ukrwotocznienie zawału występuje rzadziej niż w warunkach klinicznych. Hiperglikemia (z kwasicią sprzyjającą uszkodzeniu bariery krew–mózg) oraz wysokie ciśnienie tętnicze nasilające ryzyko pęknięcia naczyń są kolejnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko ukrwotocznienia zawału [16–19, 21, 22, 29, 30]. Zaobserwowano to w kilku badaniach doświadczalnych, które nie zostały jednoznacznie potwierdzone w próbach klinicznych [13, 15]. Retrospektywna analiza badania *Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, w którym uczestniczyło 1250 osób nie wykazała zależności między stężeniem cukru a ukrwotocznieniem zawału [20]. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że hiperglikemia zwiększa ryzyko ukrwotocznienia tylko przy jednoczesnej reperfuzji, kiedy to zakwaszenie i napływająca krew sprzyjają uszkodzeniu bariery krew–mózg. W analizowanej grupie chorych z zawałem ukrwotocznionym nie odnotowano częstszego występowania cukrzycy i nadciśnienia tętniczego.

W badaniach klinicznych od dłuższego czasu zwraca się uwagę na rolę cholesterolu w udarze krwotocznym [31, 32]. Nie ma natomiast danych na temat ewentualnego związku hipocholesterolemii z ukrwotocznieniem zawału. W niniejszym badaniu średnie stężenie cholesterolu było podwyższone i nie różniło się w badanych grupach.

Głęboki deficyt neurologiczny i zaburzenia świadomości związane z rozległym zawałem mózgu są istotnymi czynnikami rokowniczymi powikłań krwotocznych [13, 15, 29, 33]. Potwierdza to niska punktacja w skali Orgogozo u badanych z transformacją krwotoczną, zarówno w badaniu wyjściowym, jak i po 2 tygodniach trwania choroby.

Przywrócenie przepływu krwi w obszarze niedokrwienia spowodowane migracją zakrzepu lub jego samoistnym, względnie farmakologicznym rozpuszczeniem, może sprzyjać ukrwotocznieniu ogniska niedokrwienego, zwłaszcza wówczas, gdy zmiany niedokrwienne są już nieodwracalne [33–35]. Przeciwnie — brak przepływu krwi

w obszarze zawału spowodowany całkowitym zamknięciem naczynia, zwłaszcza przy niewydolnym krążeniu obocznym, zapobiega transformacji krwotocznej zawału. Jednak w kilku badaniach klinicznych wykazano większe ryzyko transformacji krwotocznej u chorych z niedrożnością początkowego odcinka ICA lub MCA w 1. dobie udaru [8, 16, 36, 37]. Możliwe, że w tych przypadkach ukrwotocznienie następowało z powodu późniejszej rekanalizacji (samoistnej lub farmakologicznej) albo przez krążenie oboczne. Na podstawie analizy przeprowadzonej za pomocą badania dopplerowskiego stwierdzono, że u pacjentów z zawałem bez ukrwotocznienia całkowita niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej występowała niemal 2-krotnie częściej niż w grupie z zawałem ukrwotocznionym.

Na podstawie przeprowadzonych badań własnych można przyjąć, że ukrwotocznienie zawału występuje u około 20% chorych z niedokrwienym udarem mózgu. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są: obecność wczesnych, rozległych zmian hipodensyjnych w badaniu CT, głęboki deficyt neurologiczny oraz zatorowe podłoże udaru. Obserwacje te są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Takie dyskusyjne czynniki ryzyka ukrwotocznienia zawału, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, stężenie cholesterolu w surowicy i wiek chorego okazały się w opisywanym badaniu nieistotne. Niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej w 1. tygodniu udaru nie stanowi ryzyka ukrwotocznienia.

Wnioski

1. Obecność wczesnych zmian niedokrwienych w obrazie CT głowy wskazuje na zwiększone ryzyko ukrwotocznienia zawału mózgu.
2. Ukrwotocznienie zawału mózgu występuje częściej u chorych z udarem o podłożu zatorowym i z głębokim deficytem neurologicznym.
3. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, stężenie cholesterolu w surowicy oraz wiek chorego nie stanowią istotnych czynników ryzyka ukrwotocznienia zawału.

Piśmiennictwo

1. Moulin T., Cattin F., Crepin-Leblond T. i wsp.: Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 1996, 47 (2), 366–375.
2. Toni D., Fiorelli M., Bastianello S. i wsp.: Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996, 46 (2), 341–345.
3. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 1581–1587.

4. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995, 274, 1017–1025.
5. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp.: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998, 352, 1245–1251.
6. Fiorelli M., Bastianello S., von Kummer R. i wsp.: Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct: Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke* 1999, 30 (11), 2280–2284.
7. Clark W., Wissman S., Albers G. i wsp.: Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset: The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999, 282 (21), 2019–2026.
8. Bozzao L., Angeloni U., Bastianello S. i wsp.: Early angiographic and CT findings in patients with hemorrhagic infarction in the distribution of the middle cerebral artery. *AJNR* 1991, 12 (6), 1115–1121.
9. Hornig C., Dordorf W., Agnoli A.: Hemorrhagic cerebral infarction — a prospective study. *Stroke* 1986, 17 (2), 179–185.
10. Horowitz S., Zito J., Donnarumma R. i wsp.: Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction. *Stroke* 1991, 22 (10), 1245–1253.
11. Jaillard A., Cornu C., Durieux A. i wsp.: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke* 1999, 30 (7), 1326–1332.
12. Knight R., Barker P., Fagan S. i wsp.: Prediction of impending hemorrhagic transformation in ischemic stroke using magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 1998, 29, 144–151.
13. Larrue V., von Kummer R., del Zoppo G. i wsp.: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997, 28 (5), 957–960.
14. Motto C., Ciccone A., Aritzu E. i wsp.: Hemorrhage after an acute ischemic stroke. MAST-I Collaborative Group. *Stroke* 1999, 30 (4), 761–764.
15. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997, 28, 2109–2118.
16. Okada Y., Yamaguchi T., Minematsu K. i wsp.: Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989, 20 (5), 598–603.
17. Bowes M., Zivin J., Thomas G. i wsp.: Acute hypertension, but not thrombolysis, increases the incidence and severity of hemorrhagic transformation following experimental stroke in rabbits. *Experimental-Neurology* 1996, 141 (1), 40–46.
18. Ogata J., Yutani C., Imakita M. i wsp.: Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke* 1989, 20 (7), 876–883.
19. Saku Y., Choki J., Waki R. i wsp.: Hemorrhagic infarct induced by arterial hypertension in cat brain following middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1990, 21 (4), 589–595.
20. Bruno A., Biller J., Adams H. i wsp.: Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology* 1999, 52 (2), 280–284.
21. De-Courten-Myers G., Kleinholz M., Holm P. i wsp.: Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. *Annals-of-Emergency-Medicine* 1992, 21 (2), 120–126.
22. Demchuk A., Morgenstern L., Krieger D. i wsp.: Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999, 30 (1), 34–39.
23. Ott B.R., Zamani A., Kleefeld J., Funkenstein H.H.: The clinical spectrum of hemorrhagic infarction. *Stroke* 1986, 17 (4), 630–637.
24. Reimann M., Niehaus L., Lehmann R.: Magnetic resonance imaging of hemorrhagic transformation in ischemic posterior infarction. *Rofo* 2000, 172 (8), 675–679.
25. Oppenheim C., Samson Y., Dormont D. i wsp.: DWI prediction of symptomatic hemorrhagic transformation in acute MCA infarct. *J. Neuroradiol.* 2002, 29 (1), 6–13.
26. Larrue V., Kummer R., Muller A. i wsp.: Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001, 32 (2), 438–441.
27. Celik Y., Utku U., Asil T. i wsp.: Factors affecting haemorrhagic transformation in middle cerebral artery infarctions. *J. Clin. Neurosci.* 2004, 11 (6), 656–658.
28. Davalos A., Toni D., Iweins F. i wsp.: Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke: Potential Predictors and Associated Factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I. *Stroke* 1999, 30 (12), 2631–2636.
29. Beghi E., Bogliun G., Sanguineti I. i wsp.: Hemorrhagic infarction: risk factors, clinical and tomographic features, and outcome: a case-control study. *Acta Neurol. Scand.* 1989, 80, 226–231.
30. Tejima E., Katayama Y., Suzuki Y. i wsp.: Hemorrhagic transformation after fibrinolysis with tissue plasminogen activator: evaluation of role of hypertension with rat thromboembolic stroke model. *Stroke* 2001, 32 (6), 1336–1340.
31. Woo D., Kissela B., Khoury J. i wsp.: Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Stroke* 2004, 35 (6), 1360–1364.
32. Ariesen M., Claus S., Finkel G. i wsp.: Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003, 34 (8), 2060–2065.
33. Selim M., Fink J., Kumar S. i wsp.: Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002, 33 (8), 2047–2052.
34. Fagan S., Nagaraja T., Fenstermacher J. i wsp.: Hemorrhagic transformation is related to the duration of occlusion and treatment with tissue plasminogen activator in a nonembolic stroke model. *Neurol. Res.* 2003, 25 (4), 377–382.
35. Molina C., Montaner J., Abilleira S. i wsp.: Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 2001, 32 (5), 1079–1084.
36. Yokogami K., Nakano S., Ohta H. i wsp.: Prediction of hemorrhagic complications after thrombolytic therapy for middle cerebral artery occlusion: Value of pre- and post-therapeutic computed tomographic findings and angiographic occlusive site. *Neurosurgery* 1996, 39 (6), 1102–1107.
37. IMS Study Investigators: Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 2006, 37 (3), 847–851.

