
REZUMAT

Managementul de urgență al hemoragiei cerebrale intraparenchimotoase primare

Doctorand: **Eugenia – Maria Mureșan**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**



UMF

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	17
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Date generale: cadrul nozologic și epidemiologic al accidentului vascular cerebral hemoragic	21
2. Date etio-patogenice în accidentul vascular cerebral hemoragic	23
2.1. Factorii de risc (non) modificabili	23
2.2. Mecanismul leziunii cerebrale	24
2.2.1. Trauma directă a focarului hemoragic	24
2.2.2. Leziunile secundare. Edemul perilezional	25
2.2.3. Rolul inflamației	26
3. Biomarkeri de interes în hemoragia cerebrală intraparenchimatoasă	27
3.1. Biomarkeri ai procesului inflamator	27
3.2. Biomarkeri sistemici	30
3.3. Biomarkeri ai hemostazei	32
4. Managementul hemoragiei cerebrale intraparenchimatoase primare	33
4.1. Managementul în prespital	33
4.2. Managementul pacientului cu HIPp în unitățile primiri urgențe	33
4.3. Tratamentul specific al HIPp	34
4.4. Prevenția și managementul complicațiilor	36
5. Prognostic: factori determinanți și metode de estimare	37
5.1. Prognostic vital și funcțional	37
5.2. Scoruri de predicție	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	43
2. Metodologie generală a cercetării prospective (pentru studiile 1-3)	45
3. Studiu 1. Fezabilitatea unui studiu pilot în Unitatea de Primire a Urgențelor privind biomarkerii point-of-care în hemoragia cerebrală spontană	53
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru	56
3.3. Material și metodă	56
3.4. Rezultate	57

3.5. Discuții	64
3.6. Concluzii	67
4. Studiu 2. Biomarkerii bazali din Unitatea de Primire a Urgențelor și prognosticul funcțional la 90 de zile al pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă primară	69
4.1. Introducere	69
4.2. Ipoteza de lucru	71
4.3. Material și metodă	71
4.4. Rezultate	72
4.5. Discuții	80
4.6. Concluzii	83
5. Studiu 3. Predictorii declinului cognitiv și ai calității vieții la pacienții cu hemoragie intraparenchimotoasă spontană asistați în Unitatea de Primire a Urgențelor	85
5.1. Introducere	85
5.2. Ipoteza de lucru	86
5.3. Material și metodă	86
5.4. Rezultate	88
5.5. Discuții	91
5.6. Concluzii	93
6. Studiu 4. Biomarkerii bazali din Unitatea de Primire a Urgențelor și mortalitatea precoce la pacienții cu hemoragie intraparenchimotoasă primară	95
6.1. Introducere	95
6.2. Ipoteza de lucru	96
6.3. Material și metodă	96
6.4. Rezultate	99
6.5. Discuții	108
6.6. Concluzii	113
7. Discuții generale	115
8. Concluzii generale	117
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	119
REFERINȚE	121

Cuvinte cheie: hemoragie intraparenchimotoasă primară, biomarkeri, point-of-care, prognostic funcțional, mortalitate, D-dimer, inflamație, leucocite, granulocite, glicemie, unitatea de primire a urgențelor

INTRODUCERE

Patologia vasculară cerebrală reprezintă o provocare pentru medicina secolului al XXI-lea, dat fiind faptul că succesul intervențiilor terapeutice este fie dependent de rapiditatea actului medical (cum este în ischemia cerebrală acută), fie limitat la intervenții conservatoare și fără beneficii extinse, precum în cazul hemoragiei cerebrale intraparenchimotoase. Considerat o urgență medicală, accidentul vascular cerebral (AVC) impune recunoașterea precoce și inițierea promptă a măsurilor terapeutice, creându-se premisele unei recuperări neuro-funcționale eficiente și reintegrarea socio-economică a pacientului.

La nivel mondial, hemoragia cerebrală intraparenchimotoasă (HIP) reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică, dat fiind că la fiecare două secunde o persoană suferă un AVC simptomatic iar incidența HIP este așteptată a se dubla până în anul 2050. Potrivit raportărilor recente, țările est Europene înregistrează o incidență mai mare a accidentelor vasculare. Mai mult decât atât, 50% dintre decesele datorate HIP se înregistrează în primele 48 de ore, la finalul primei săptămâni de evoluție ajungându-se la peste 82% dintre decese. Ultima decadă a adus o creștere constantă a incidenței și ratei de mortalitate a pacienților cu AVC hemoragic, iar gradul de dizabilitate rămâne ridicat, trei sferturi dintre pacienți fiind încă dependenți la un an.

Costurile generate de patologia cardiovasculară par a le fi depășit pe cele asociate patologiilor oncologice raportate la nivelul SUA în anii 2014 - 2015, cheltuielile indirecte (viitoarea productivitate pierdută) reprezentând aproximativ o treime din totalul eforturilor financiare (și ajungând la 57% la pacienții sub 65 ani).

Cercetările din ultimele decenii au urmărit înțelegerea proceselor patofiziologice ce contribuie la evoluția nefavorabilă a acestor pacienți, în speranța identificării unor noi ținte terapeutice, dată fiind lipsa unui tratament definitiv.

În acest context, teza de față își propune să documenteze contribuția biomarkerilor point-of-care (POC) disponibili în cadrul îngrijirii de urgență pentru estimarea prognosticului funcțional (FO - din engleză, functional outcome) pe termen mediu. Identificarea unor markeri fezabili ar permite nu doar standardizarea comunicării interprofesionale în cadrul procesului decizional, dar și îmbunătățirea comunicării dintre personalul medical și aparținători, precum și deschiderea de noi perspective asupra mecanismelor fiziopatologice ce stau la baza acestei condiții devastatoare.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Obiectivul principal al cercetării a fost identificarea biomarkerilor point-of-care disponibili în Unitatea de Primire a Urgențelor ce pot anticipa evoluția nefavorabilă pe termen mediu a pacienților cu HIPp, fiind vizați biomarkerii inflamatori [hemoleucograma (HLG) completă și indexii derivați, proteina C reactivă înalt senzitivă (hs-CRP), fibrinogen], cardiovasculari [troponină cardiacă I (cTnI), D-dimer] și cei metabolici (glicemie, profil lipidic). Adițional, s-a încercat cartografierea subpopulației de pacienți, din punct de vedere al factorilor de risc și studierea fezabilității aplicării unui protocol de cercetare prospectiv într-o UPU.

Cercetarea prospectivă acoperă primele trei studii și s-a desfășurat pe parcursul a 18 luni (decembrie 2016 – iunie 2018), **metodologia cercetării prospective** presupunând înrolarea participanților din rândul pacienților ce s-au prezentat într-o Unitate de Primire a Urgențelor din cadrul unui centru județean de tromboliză. Cohorta de studiu **include** pacienți adulți diagnosticați cu AVC hemoragic, în speță HIPp, aflați la mai puțin de 8 ore de la debutul și cărora nu li s-a putut identifica o cauză secundară de HIP. Adițional evaluării biologice standard (hemoleucogramă (HLG) completă, funcție renală și hepatică, glicemie, coagulogramă), pacienții incluși au fost evaluați neurologic (NIHSS și mRS) și li s-au recoltat probe de sânge venos pentru dozarea biomarkerilor de studiu (hs-CRP, D-dimer, cTnI, fibrinogen, profil lipidic – colesterol total și LDL, trigliceride). Participanții au fost evaluați clinic în zilele 2 și 7 ale internării (sau ziua externării) și imagistic [computer tomograf (CT)], ulterior fiind monitorizați telefonic la 90 și 180 de zile de la eveniment. Cohorta finală analizată a inclus 35 pacienți. O evoluție favorabilă a fost definită ca scor modified Rankin scale (mRS) ≤ 3 .

Ca analizoare point-of-care, au fost utilizate următoarele dispozitive aflate în dotarea Unității de Primire a Urgențelor în care s-a derulat înrolarea participanților:

- **Swelab Alfa Plus** (Boule, Spanga, Sweden) - analizator de hematologie pentru HLG completă, exprimând NEU ca GRA (sumă a populației de NEU și cea mai mare parte a populației de EOS) și MON ca MID (populația de celule de dimensiune medie, calculate ca sumă a MON, blastilor, EOS și a altor celule imature) ;
- **Fujifilm Dry-Chem** (Fujifilm, Minato City, Tokyo, Japan) - analizator de sânge integral pentru determinări biochimice uzuale (glicemie, electroliți, funcție renală și hepatică) ;
- **PathFast™** (Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc., Chiyoda City, Tokyo, Japan) - analizator automat de imunologie folosind tehnologia de măsurare prin chemiluminescență: CLEIA – MAGTRATION (determinările cantitative de troponină cardiacă I, proteina C reactivă înalt senzitivă și D-dimer).

Restul determinărilor au fost efectuate folosind aparatele din cadrul laboratorului de urgență al SCJU Cluj - Napoca, în speță analizatorul **AU680_2** Beckman Coulter (Brea, California, USA) pentru profil lipidic și analizator **Sysmex CA 7000** Siemens Healthineers (Erlangen, Germany) pentru coagulogramă.

Primul studiu, „**Fezabilitatea unui studiu pilot în Unitatea de Primire a Urgențelor privind biomarkerii point-of-care în hemoragia cerebrală spontană**” a analizat procesul de înrolare în studiul observațional prospectiv, scopul fiind de a identifica limitările impuse de recrutarea pacienților dintr-o UPU.

Materiale și metode: Fezabilitatea a fost definită ca rate de includere și de monitorizare, precum și timpi de la debutul simptomelor până la diverse momente din managementul și includerea pacienților, dar și frecvența datelor lipsă. Caracteristicile demografice, imagistice și biologice bazale (determinate POC) au fost documentate, potrivit metodologiei prezentate anterior.

Rezultate: Rata de includere a fost de 2,16 pacienți/lună. Mediana intervalului de timp de la debutul simptomelor până la prezentarea în UPU a fost de 128 minute (IQR 96-239), cu 21/35 participanți prezentându-se în primele 3 ore de la ictus. Mediana intervalului de timp dintre debutul simptomelor și examinarea CT, respectiv intervalul dintre prezentarea în UPU și examinarea CT a fost de 170 minute (IQR 126-317), respective 25 minute (IQR 17-62). Mediana intervalului de timp dintre prezentarea în UPU și obținerea rezultatului de HLG a fost de 12 minute (IQR 6.5-20). Mediana valorilor biomarkerilor POC prelevați la prezentarea în UPU au fost în limite normale.

Concluzii: Cercetarea noastră indică faptul că un studiu observațional prospectiv privind pacienții cu HIPp este fezabil a se derula în UPU, ratele de includere și de monitorizare raportate fiind similare altor studii vizând această patologie. Principalele motive de excludere a participanților potențial eligibili au fost prezentările tardive și nealertarea echipei de studiu. Dispozitivele POC din unitățile primiri urgențe pot reprezenta instrumente ușor accesibile în cadrul managementului de urgență al HIPp, rezultatele hemoleucogramei fiind disponibile în 12 minute de la prezentarea în UPU.

În al doilea studiu, „**Biomarkerii bazali din Unitatea de Primire a Urgențelor și prognosticul funcțional la 90 de zile al pacienților cu hemoragie intraparenchimotoasă primară**” s-a evaluat rolul predictiv al biomarkerilor POC, indexilor inflamatori derivați {raportul NEU-LYM (NLR), raportul LYM-MON (LMR), raportul PLR (PLT-LYM) și indexul răspunsului inflamației sistemice [SII - din engleză, system inflammation response index, calculat ca $NEU \times PLT / (LYM \times 1000)$]} dar și al parametrilor non-POC (colesterol total, LDL colesterol, trigliceride și fibrinogen), în relație cu FO din ziua 90.

Materiale și metode: Pacienții au fost incluși și monitorizați conform metodologiei cercetării prospective detaliate anterior. Adițional, s-au calculate indexi inflamatori derivați. Obiectivele secundare au inclus deteriorarea neurologică precoce (ENW), statusul neurologic din ziua 7/ externare, evaluarea independenței funcționale la ziua 90 (Index Barthel), creșterea hematomului și a edemului perilezional (PHE).

Rezultate: La 3 luni, 16 (46%) dintre participanți au raportat un FO favorabil. Vârsta înaintată, istoricul de AVC ischemic și parametrii imagistici inițiali precum hemoragia

intraventriculară, ventriculul contralateral lărgit și atrofia cerebrală, au prezis semnificativ un FO nefavorabil. Valoarea bazală a D-dimer a prezis FO din ziua 90, valoare prag identificată fiind de 0,905 $\mu\text{g/mL}$ FEU [AUC 0,845 (95% CI 0,68–0,95), sensibilitate de 84%, specificitate de 93,7%]. D-dimer a indicat și gradul de dependență funcțională [$P=0,032$ și corelație Spearman: $\rho=-0,670$, $P=0,001$], ENW ($P=0,024$) și un status neurologic mai precar în ziua 7/ la externare ($P=0,017$). Valoarea D-dimer s-a corelat și cu statusul neurologic inițial (exprimat ca scor Glasgow: $\rho=-0,342$, $P=0,044$) și PHE ($\rho=0,40$, $P=0,018$). Creșterea PHE s-a corelat cu valoarea leucocitelor (WBC), granulocitelor (GRA), glicemia și SII: (WBC: $\rho=-0,511$, $P=0,005$; GRA: $\rho=-0,548$, $P=0,002$; glicemie: $\rho=-0,378$, $P=0,043$ și SII: $\rho=-0,373$, $P=0,047$). Nivelul bazal redus al componentelor lipidice analizate a indicat semnificativ un FO nefavorabil (P de 0,003, 0,017 și 0,012 pentru colesterol total, LDL colesterol și trigliceride).

Concluzii: Prognosticul funcțional nefavorabil pe termen mediu a fost documentat la 54% dintre membrii cohorței analizate, cu o mortalitate intraspitalicească de 23%. Rezultatele noastre sugerează că o valoare bazală scăzută a D-dimer poate indica un FO favorabil la ziua 90, anticipând și progresia PHE și dezvoltarea ENW.

Al treilea studiu „**Predictorii declinului cognitiv și ai calității vieții la pacienții cu hemoragie intraparenchimatooasă primară asistați în Unitatea de Primire a Urgențelor**” a urmărit capacitatea de predicție a declinului cognitiv pe termen mediu cu ajutorul biomarkerilor bazali obținuți în cadrul managementului de urgență al HIP.

Materiale și metode: Adițional metodologiei de includere și monitorizare detaliate anterior, pacienții incluși în acest studiu au beneficiat de evaluarea telefonică la 90 de zile a stării de sănătate (chestionar EuroQoL 5D-5L și autoaprecierea stării de sănătate) și a statusului cognitive (scala TICS-m – Telephone Interview for Cognition Scale – modified).

Rezultate: Din cei 35 pacienți înrolați, 3 supraviețuitori (8,57%) locuiau neînsoțiți în locuințele personale la 3 luni și toți participanții au raportat alterări ale calității vieții (QoL – din engleză, quality of living). Calitatea vieții per total a fost influențată de către LYM ($\rho=-0,47$, $P<0,05$), PLT ($\rho=-0,44$, $P<0,05$) și D-dimer ($\rho=0,55$, $P<0,01$), în timp ce LYM și D-dimer s-au asociat și cu componente precum mobilitatea (LYM: $\rho=-0,47$, $P<0,05$; D-dimer: $\rho=0,49$, $P<0,05$), autoîngrijirea (LYM: $\rho=-0,45$, $P<0,05$; D-dimer: $\rho=0,68$, $P<0,01$) și capacitatea de a îndeplini sarcini uzuale (LYM: $\rho=-0,59$, $P<0,01$; D-dimer: $\rho=0,63$, $P<0,01$). Calitatea vieții în relație cu durerea/ disconfortul a fost influențată doar de valoarea D-dimer ($\rho=0,47$, $P<0,05$). Evaluarea subiectivă a stării de sănătate a fost influențată de scorul NIHSS de la momentul evenimentului hemoragic ($\rho=-0,77$, $P<0,01$). Parametrii imagistici nu s-au corelat cu obiectivele cercetării. Valoarea mediană a TICS-m a fost 23, cu 13 (72,22%) dintre participanții evaluați îndeplinind criteriile de afectare cognitivă moderată. Performanța cognitivă în general a fost influențată de volumul plachetar mediu ($\rho=-0,49$, $P<0,05$). Fluența verbală, ca expresie a memoriei de lucru, nu a fost influențată de nici unul dintre parametrii incluși în acest studiu.

Concluzii: HIPp generează o morbiditate semnificativă, cu aproximativ 74% dintre participanți fie decedați, fie afectați cognitiv la momentul monitorizării. Valorile bazale

ale D-dimer, LYM și indicii plachetari asociați s-au asociat semnificativ cu diverse aspecte ale QoL și evaluării cogniției. Parametrii POC determinați în UPU pot contribui la estimarea precoce a afectării cognitive și a QoL la pacienții cu HIPp.

Al patrulea studiu, „**Biomarkerii bazali din Unitatea de Primire a Urgențelor și mortalitatea precoce la pacienții cu hemoragie intraparenchimatooasă primară**” reprezintă o cercetare retrospectivă cu scopul de a determina dacă biomarkerii POC prelevați în departamentul de urgență pot contribui la evaluarea mortalității precoce (definită ca mortalitate la 7 zile și intraspitalicească) la pacienții cu HIPp.

Materiale și metode: S-a efectuat o culegere retrospectivă de date, vizând pacienții adulți diagnosticați imagistic cu HIPp ce au fost tratați într-o unitate de primire a urgențelor dintr-un centru de tromboliză, pe perioada a 18 luni. Probele biologice au fost prelucrate pe analizatoare POC (HLG completă, glicemie, funcție renală și hepatică, D-dimer, hs-CRP și cTnI). S-au calculat și indexi inflamatori [NLR, LMR, PLR, SII (conform formulei $GRA \times PLT / LYM$) și indexul răspunsului inflamației sistemice (SIRI - din engleză, system inflammation response index, calculate ca $NEU \times MON / LYM$)]. Mortalitatea a fost documentată la 7 zile și la momentul externării.

Rezultate: Un total de 219 pacienți au fost incluși în analiza finală. Rata mortalității a fost de 30,14% în ziua a 7-a, respectiv de 46,12% pe întreaga durată a spitalizării. În rândul pacienților decedați, s-au înregistrat valori mai mari ale WBC, GRA, MID, NLR, PLT, SII, hs-CRP și D-dimer, respectiv valori mai reduse ale hemoglobinei și LMR. Semnificația statistică a putut fi documentată doar în cazul WBC, GRA și a glicemiei, atât în cazul mortalității precoce (WBC: $P=0,020$; GRA: $P=0,043$; Glicemie: $P=0,001$), cât și a celei intraspitalicești (WBC: $P=0,020$; GRA: $P=0,022$; Glicemie: $P=0,000$). Valorile prag ale WBC și GRA au fost comune pentru mortalitatea la șapte zile, respectiv cea intraspitalicească: **WBC > $11,18 \times 10^9/L$** (mortalitatea la șapte zile - AUC 0,599, sensibilitate 60,13%, specificitate 60,61%, $P<0,01$; mortalitate generală intraspitalicească - AUC 0,591, sensibilitate 62,71%, specificitate 56,44%, $P=0,019$); **GRA > $9,6 \times 10^9/L$** (mortalitate la șapte zile - AUC 0,587, sensibilitate 73,86%, specificitate 44,62%, $P=0,047$; mortalitate generală intraspitalicească - AUC 0,590, sensibilitate 77,12%, specificitate 42%, $P=0,021$). Valorile prag ale glicemiei diferă funcție de momentul de raportare al mortalității, fiind de 132 mg/dL pentru cea la șapte zile, respectiv 130 mg/dl pentru cea intraspitalicească: **glicemia > 132 mg/dL** prezice mortalitatea din ziua a șaptea (AUC 0,642, sensibilitate 42%, specificitate 84,62%, $P<0,001$); **glicemia > 130 mg/dl** anticipează mortalitatea intraspitalicească (AUC 0,638, sensibilitate 44,35%, specificitate 79%, $P<0,001$). Indexii inflamatori derivați nu s-au asociat semnificativ cu nici o raportare a mortalității. Valorile APTT și PT au fost semnificativ mai mari în rândul grupurilor care au decedat, atât pe parcursul primelor șapte zile ($P \leq 0,001$ pentru APTT, respectiv $P=0,001$ pentru PT) cât și pe parcursul spitalizării ($P=0,011$ pentru APTT, respectiv $P=0,049$ pentru PT). Valoare INR a fost

semnificativ crescută doar în rândul pacienților decedați pe parcursul primelor șapte zile ($P=0,003$).

Concluzii: Acest studiu retrospectiv confirmă frecvența ridicată a mortalității precoce în HIPp, atât a celei raportate în ziua a șaptea, cât și a celei intraspitalicești. Biomarkerii point-of-care disponibili în unitățile de primire a urgențelor pot reprezenta instrumente prognostice accesibile rapid și facil de utilizat în cazul pacienților cu HIPp.

CONCLUZII GENERALE

Hemoragia intraparenchimatooasă primară reprezintă o patologie cu o mortalitate precoce ridicată și un prognostic funcțional rezervat pe termen mediu.

Cercetările noastre au documentat o mortalitate intraspitalicească de 23% în cazul cercetării prospective, aceasta dublându-se în cazul cercetării retrospective. Factorii de risc ai mortalității la șapte zile au inclus diabetul zaharat, fibrilația atrială și utilizarea anticoagulantelor orale, protezarea căilor aeriene, durata redusă de spitalizare și asocierea de aspecte imagistice precum altă localizare decât supratentorial profundă, hemoragia intraventriculară, efectul de masă.

Din punct de vedere al evoluției nefavorabile la trei luni, aceasta s-a asociat cu vârsta înaintată, istoricul de AVC ischemic, prezența hemoragiei intraventriculare, a ventriculului contralateral lărgit și a atrofiei cerebrale la momentul diagnosticului.

Toți pacienții incluși în evaluarea telefonică din ziua 90 au raportat afectarea calității vieții și am putut documenta asocierea semnificativă a acestora ca scor total cu valoarea bazală a LYM, PLT și D-dimer, în timp ce D-dimer, LYM, PLT și MPV s-au asociat și cu aspecte componente ale evaluării stării de sănătate. Din punct de vedere al declinului cognitiv, frecvența acestuia a fost ridicată, dar biomarkerii inflamatori și lipidici nu au reușit estimarea acestei evoluții.

Studiile prospective sunt dificil de gestionat în unitățile de primire a urgențelor, existând puține publicații bazate pe cercetări derulate în UPU din România, așa cum se poate observa din analiza literaturii de specialitate. Acest fenomen poate fi generat de imprevizibilitatea fluxului de pacienți, lipsa personalului desemnat special pentru cercetare dar și datorită prezentărilor tardive. Ratele de includere în cazul studiilor vizând patologia acută sunt reduse, aceasta fiind de 2,16 participanți/ lună în cazul cercetării noastre, în timp ce ratele de monitorizare au fost constante pe parcursul perioadei de urmărire. În ciuda unui management prompt și prioritizat al pacienților cu HIPp, prezentările tardive au contribuit la excluderea a aproximativ 1 din 3 pacienți potențial eligibili. Dispozitivele point-of-care permit analiza rapidă a parametrilor uzuali, rezultatele biomarkerilor de rutină putând fi disponibile în 15 minute de la prezentare.

Sumarizând, evidențele practice aduc în prim plan necesitatea derulării de studii multicentrice, identificarea factorilor de risc în managementul de calitate al pacientului cerebro-vascular la nivel de servicii de urgență, dar și al sistemului sanitar, socio-economic al țării.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Cercetarea de față și-a propus identificarea biomarkerilor prognostici la pacienții ce au suferit o hemoragie intraparenchimotoasă primară, punându-se accentul pe aspecte de asistență medicală de urgență neuro-vasculară la nivel de departament de urgență, în corelație cu dotarea cu aparate de tip point-of-care.

La nivelul anului 2021 în România, studiul nostru reprezenta singurul studiu ce realiza înrolarea pacienților din Unitatea de Primire a Urgențelor și care integra parametrii point-of-care în estimarea prognosticului pe termen mediu al acestor pacienți. Această cercetare axată pe principii clinico-aplicative a avut scopul obținerii de evidențe pentru algoritmul de abordare rapidă și eficientă a pacientului neuro-vascular în urgență, pentru a îmbunătăți managementul integrat la patul pacientului la nivel de spital.

Din prisma rezultatelor cuprinse în cele patru studii derulate, prezenta teză de doctorat reușește nu doar cartografierea unei noi populații de pacienți (cu particularități precum prezentarea tardivă și frecvența necompliancei la tratamentul antihipertensiv de fond), dar și formularea de noi premise de cercetare, necesare validării la nivel multicentric a rezultatelor obținute:

- D-dimer POC poate anticipa atât evoluția nefavorabilă pe termen mediu, dar și gradul de dependență funcțională, această observație reprezentând o noutate la momentul publicării studiului al doilea;
- Calitatea vieții la 90 de zile post HIPp poate fi anticipată de valorile bazale ale D-dimer, LYM și PLT;
- Biomakerii inflamatori și lipidici nu au prezis declinul cognitiv pe termen mediu;
- Mortalitate precoce a fost documentată mai frecvent în rândul cohortei noastre retrospective, putând fi estimată prin valorile bazale ale markerilor conexi inflamației (WBC, GRA, glicemie), dar și prin componente ale coagulogramei. În cadrul cercetării prospective, nu s-a putut identifica nici o asociere semnificativă între valorile biomarkerilor POC și mortalitate, indiferent de momentul raportării acestora (la externarea din spital sau în ziua 90).

Sperăm ca această teză de doctorat să reprezinte nu doar finalitatea unui îndelung și intens efort academic, dar mai degrabă punctul de pornire al unei activități de cercetare bazată pe considerente clinice și colaborare interdisciplinară și multicentrică.

ABSTRACT

Emergency management of spontaneous intracerebral hemorrhage

Doctoral candidate: **Eugenia – Maria Mureșan**

Doctoral supervisor: **Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	17
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. General data: epidemiological and nosologically background of haemorrhagic stroke	21
2. Ethio-pathogenic data in haemorrhagic stroke	23
2.1. Non-modifiable risk factors	23
2.2. Brain injury mechanism	24
2.2.1. Direct trauma of the haemorrhagic process	24
2.2.2. Secondary lesions. Perihaemathoma oedema	25
2.2.3. The role of inflammation	26
3. Relevant biomarkers for intracerebral haemorrhage	27
3.1. Inflammatory biomarkers	27
3.2. Systemic biomarkers	30
3.3. Homeostasis biomarkers	32
4. Management of spontaneous intracerebral haemorrhage	33
4.1. Prehospital management	33
4.2. Management of sICH patients in the emergency department	33
4.3. Specific treatment of sICH	34
4.4. Prevention and management of the complications	36
5. Prognosis determinants and estimation methods	37
5.1. Vital and functional prognosis	37
5.2. Prognosis scores	39
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Study hypothesis and objectives	43
2. General methodology of the prospective research (studies 1 - 3)	45
3. First study. Feasibility of a pilot study on point-of-care biomarkers in spontaneous intracerebral hemorrhage in an emergency setting	53
3.1. Introduction	53
3.2. Hypothesis	56

3.3. Materials and methods	56
3.4. Results	57
3.5. Discussion	64
3.6. Conclusions	67
4. Second study. Emergency department admission biomarkers and day 90 functional outcome of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage	69
4.1. Introduction	69
4.2. Hypothesis	71
4.3. Materials and methods	71
4.4. Results	72
4.5. Discussion	80
4.6. Conclusions	83
5. Third study. Emergency department predictors of cognitive decline and quality of life in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage	85
5.1. Introduction	85
5.2. Hypothesis	86
5.3. Materials and methods	86
5.4. Results	88
5.5. Discussion	91
5.6. Conclusions	93
6. Fourth study. Admission emergency department biomarkers and early mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage patients	95
6.1. Introduction	95
6.2. Hypothesis	96
6.3. Materials and methods	96
6.4. Results	99
6.5. Discussion	108
6.6. Conclusions	113
7. General discussions	115
8. General conclusions	117
9. Originality and innovative contributions of the thesis	119
References	121

Key words: spontaneous intracerebral hemorrhage, biomarkers, point-of-care, functional outcome, mortality, D-dimer, inflammation, leucocytes, granulocytes, glycemias, emergency department

INTRODUCTION

Cerebral vascular pathology is one of the major challenges for 21st century medicine, given that the success of therapeutic interventions is either dependent on the speed of the medical act (as in acute cerebral ischemia) or limited to conservative interventions without extensive benefits, as in the case of intraparenchymal cerebral haemorrhage. Considered a medical emergency, stroke requires early recognition and prompt initiation of therapeutic measures, creating the premises for effective neuro-functional recovery and socio-economic reintegration of the patient.

Worldwide, intracerebral haemorrhage (ICH) is a real public health problem, given that every two seconds a person suffers a symptomatic stroke and the incidence of ICH is expected to double by 2050. According to recent reports, eastern European countries have a higher incidence of strokes. Moreover, 50% of deaths due to HIP are recorded in the first 48 hours after onset, reaching more than 82% at the end of the first week after onset. During the last decade a steady increase in the incidence and mortality rate of patients with haemorrhagic stroke was observed, the degree of disability remaining high, with three-quarters of patients still dependent at one year.

The costs of cardiovascular disease appear to have exceeded those associated with oncological pathologies reported in the United States in 2014-2015, with indirect costs (lost productivity) accounting for about a third of the total financial efforts (reaching 57% in patients under 65 years).

Research in recent decades has sought to understand the pathophysiological processes that contribute to the unfavourable evolution of these patients, with the purpose of identifying new therapeutic targets, given the lack of definitive treatment.

In this context, this thesis aims to document the contribution of point-of-care (POC) biomarkers available in emergency care for estimating medium term functional outcome (FO). Identifying feasible markers would not only standardize interprofessional communication during the decision-making process, but also improve communication between medical staff and the patient's relatives, as well as open new perspectives on the pathophysiological mechanisms underlying this devastating condition.

PERSONAL CONTRIBUTION

The main objective of the research was to identify the POC biomarkers available in the Emergency Department (ED) that can anticipate the unfavourable medium-term evolution of patients with spontaneous intracerebral haemorrhage (sICH), targeting inflammatory biomarkers, complete hemoleukogram (HLG) and derived indexes, highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen], cardiovascular [cardiac troponin I (cTnI), D-dimer] and metabolic (glycemia, lipid profile). Additionally, an attempt was made to map the subpopulation of patients in terms of risk factors and to study the feasibility of applying a prospective research protocol in a ED.

The prospective research covers the first three studies and took place over 18 months (December 2016 - June 2018), **the methodology of prospective research** involving the enrolment of participants among patients who presented in an Emergency Department within a regional thrombolysis centre. The study cohort **includes** adult patients diagnosed with haemorrhagic stroke, in this case sICH, who arrived earlier than 8 hours after onset and for whom a secondary cause of ICH was not identified. In addition to the standard biological assessment (complete blood count (CBC), renal and hepatic function, blood glucose, coagulogram), the included patients were evaluated neurologically (NIHSS and mRS) and venous blood samples were taken for dosing of the study biomarkers (hs-CRP, D-dimer, cTnI, fibrinogen, lipid profile - total cholesterol and LDL, triglycerides). Participants were evaluated clinically on day 2 and 7 of hospitalization (or the day of discharge) and imagistic [computed tomography (CT)], subsequently monitored by telephone at 90 and 180 days after the event. The final analysed cohort included 35 patients. A favourable evolution was defined as modified Rankin scale (mRS) ≤ 3 .

As point-of-care analysers, the following devices were used in the Emergency Department in which the participants were recruited:

- **Swelab Alfa Plus** (Boule, Spanga, Sweden) - haematology analyser for complete HLG, expressing NEU as GRA (sum of the NEU population and most of the EOS population) and MON as MID (medium-sized cells population, calculated as the sum of MON, blasts, EOS and other immature cells);
- **Fujifilm Dry-Chem** (Fujifilm, Minato City, Tokyo, Japan) - whole blood analyser for usual biochemical determinations (blood glucose, electrolytes, renal and hepatic function);
- **PathFast™** (Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc., Chiyoda City, Tokyo, Japan) - automated immunology analyser using chemiluminescence measurement technology: CLEIA - MAGTRATION (quantitative determinations of cardiac troponin I, highly sensitive C-reactive protein and D-dimer).

The rest of the determinations were performed using the devices from the emergency laboratory of County Emergency Hospital Cluj-Napoca, namely **AU680_2**

Beckman Coulter analyser (Brea, California, USA) for lipid profile and Sysmex CA 7000 Siemens Healthineers analyser (Erlangen, Germany) for coagulogram.

The first study, "**Feasibility of a pilot study on point-of-care biomarkers in spontaneous intracerebral hemorrhage in an emergency setting**" analysed the enrolment process in the prospective observational study, aiming to identify the limitations imposed by recruiting patients from an ED.

Materials and methods: Feasibility was defined as rates of inclusion and monitoring, as well as the time from the onset of symptoms to various times of the management and inclusion of patients, but also the frequency of missing data. The baseline demographic, imaging, and biological characteristics (determined by POC) were documented, according to the methodology presented above.

Results: The inclusion rate was 2.16 patients / month. The median time from the symptoms' onset to ED presentation was 128 minutes (IQR 96-239), with 21/35 participants presenting within the first 3 hours after stroke. The median of the time interval between onset of symptoms and CT examination, respectively the interval between ED presentation and CT examination was 170 minutes (IQR 126-317), respectively 25 minutes (IQR 17-62). The median time between ED presentation and obtaining the CBC result was 12 minutes (IQR 6.5-20). The median values of POC biomarkers taken at ED presentation were within normal limits.

Conclusions: Our research indicates that a prospective observational study on patients with sICH is feasible in the ED, the reported inclusion and monitoring rates being similar to other studies targeting this pathology. The main reasons for excluding potential eligible participants were late submissions and failure to alert the study team. POC devices in emergency units have the potential to be easily accessible tools for sICH emergency management, with CBC results available within 12 minutes from the ED presentation.

The second study, "**Emergency department admission biomarkers and day 90 functional outcome of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage**" evaluated the predictive role of POC biomarkers, derived inflammatory indices {NEU-LYM ratio (NLR), LYM-MON ratio (LMR), PLR ratio (PLT-LYM) and systemic inflammation response index [SII - system inflammation response index, calculated as $NEU \times PLT / (LYM \times 1000)$]} but also non-POC parameters (total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and fibrinogen), in relation to day 90 FO.

Materials and methods: Patients were included and monitored according to the methodology of the prospective research detailed above. Additionally, derived inflammatory indices were calculated. Secondary endpoints included early neurological impairment (ENW), neurological status on day 7 /discharge, assessment of functional independence on day 90 (Barthel Index), increasing of the hematoma and of the perihematomal oedema (PHE).

Results: At 3 months, 16 (46%) of the participants reported a favourable FO. Old age, history of ischemic stroke, and initial imaging parameters such as intraventricular haemorrhage, enlarged contralateral ventricle, and cerebral atrophy significantly predicted an unfavourable FO. The baseline value of D-dimer predicted the FO of day 90, the identified threshold value being 0.905 $\mu\text{g} / \text{mL}$ FEU (AUC 0.845 (95% CI 0.68–0.95), sensitivity 84%, specificity 93.7%). D-dimer also indicated the degree of functional dependence [P = 0.032 and Spearman correlation: $\rho = -0.670$, P = 0.001], ENW (P = 0.024) and a more precarious neurological status on day 7 / at discharge (P = 0.017). The D dimer value was also correlated with the initial neurological status (expressed as Glasgow score: $\rho = -0.342$, P = 0.044) and PHE ($\rho = 0.40$, P = 0.018). The increase in PHE was correlated with the value of leukocytes (WBC), granulocytes (GRA), glycemia and SII (WBC: $\rho = -0.511$, P = 0.005; GRA: $\rho = -0.548$, P = 0.002; glycemia: $\rho = -0.378$, P = 0.043 and SII: $\rho = -0.373$, P = 0.047). The low basal level of the analysed lipid components significantly indicated an unfavourable FO (P of 0.003, 0.017 and 0.012 for total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides).

Conclusions: The unfavourable functional prognosis in the medium term was documented in 54% of the members of the analysed cohort, with an in-hospital mortality of 23%. Our results suggest that a low baseline D-dimer may indicate a favourable FO at day 90, anticipating both PHE progression and ENW development.

The third study, "**Emergency department predictors of cognitive decline and quality of life in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage**" looked at the ability to predict medium-term cognitive decline using baseline biomarkers obtained during ICH emergency management.

Materials and methods: In addition to the previously detailed inclusion and monitoring methodology, the patients included in this study benefited from a 90-day telephone assessment of their health (EuroQoL 5D-5L questionnaire and self-assessment of their health) and cognitive status (TICS scale-m - Telephone Interview for Cognition Scale - modified).

Results: Out of the 35 patients enrolled, 3 survivors (8.57%) lived unaccompanied in their personal homes at 3 months and all participants reported impaired quality of life (QoL). Overall quality of life was influenced by LYM ($\rho = -0.47$, P<0.05), PLT ($\rho = -0.44$, P<0.05) and D-dimer ($\rho = 0.55$, P<0.01), while LYM and D-dimer were also associated with components such as mobility (LYM: $\rho = -0.47$, P<0.05; D-dimer: $\rho = 0.49$, P<0.05), self-care (LYM: $\rho = -0.45$, P<0.05; D-dimer: $\rho = 0.68$, P<0.01) and the ability to perform usual tasks (LYM : $\rho = -0.59$, P<0.01; D-dimer: $\rho = 0.63$, P<0.01). Quality of life in relation to pain / discomfort was influenced only by the D-dimer value ($\rho = 0.47$, P<0.05). Subjective assessment of health was influenced by the NIHSS score at the time of the haemorrhagic event onset ($\rho = -0.77$, P<0.01). Imaging parameters did not correlate with the research objectives. The median value of TICS-m was 23, with 13 (72.22%) of the evaluated participants meeting the criteria of moderate cognitive impairment. Cognitive performance in general was influenced by the average platelet volume ($\rho = -0.49$, P<0.05). Verbal fluency, as an expression of working memory, was not influenced by any of the parameters included in this study.

Conclusions: sICH generates significant morbidity, with approximately 74% of participants either dead or cognitively impaired at the time of monitoring. Baseline values of D-dimer, LYM, and associated platelet indices were significantly associated with various aspects of QoL and cognitive assessment. The POC parameters determined in the ED may contribute to the early estimation of cognitive impairment and QoL in patients with sICH.

The fourth study, "**Admission emergency department biomarkers and early mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage patients**" is a retrospective study to determine whether POC biomarkers taken in the ED can contribute to the assessment of early mortality (defined as 7-day mortality and in-hospital mortality) in patients with sICH.

Materials and methods: A retrospective data collection was performed on adult patients that had imagistic diagnosis of sICH and were treated in an emergency department at a thrombolysis center for 18 months. Biological samples were processed on POC analysers (complete HLG, blood glucose, renal and hepatic function, D-dimer, hs-CRP and cTnI). Inflammatory indices were also calculated (NLR, LMR, PLR, SII (according to the formula $GRA \times PLT / LYM$) and the SIRI (systemic inflammation response index, calculated as $NEU \times MON / LYM$). Mortality was documented at 7 days and at the time of discharge.

Results: A total of 219 patients were included in the final analysis. The mortality rate was 30.14% on the 7th day, respectively 46.12% for the entire duration of hospitalization. Among the deceased patients, higher values of WBC, GRA, MID, NLR, PLT, SII, hs-CRP and D-dimer were recorded, respectively lower values of hemoglobin and LMR. Statistical significance could only be documented in the case of WBC, GRA and blood glucose, both in the case of early mortality (WBC: $P = 0.020$; GRA: $P = 0.043$; Glycemia: $P = 0.001$) and in-hospital mortality (WBC: $P = 0.020$; GRA: $P = 0.022$; Blood glucose: $P = 0.000$). WBC and GRA threshold values were common for seven-day mortality, respectively in-hospital mortality: $WBC > 11.18 \times 10^9 / L$ (seven-day mortality - AUC 0.599, sensitivity 60.13%, specificity 60.61%, $P < 0.01$; general in-hospital mortality - AUC 0.591, sensitivity 62.71%, specificity 56.44%, $P = 0.019$); $GRA > 9.6 \times 10^9 / L$ (seven-day mortality - AUC 0.587, sensitivity 73.86%, specificity 44.62%, $P = 0.047$; general in-hospital mortality - AUC 0.590, sensitivity 77.12%, specificity 42%, $P = 0.021$). Blood glucose thresholds differ depending on the time of mortality reporting, being 132 mg / dL for the seven-day mortality, and 130 mg / dL for the in-hospital mortality: glycemia > 132 mg / dL predicts the seventh day mortality (AUC 0.642, sensitivity 42%, specificity 84.62%, $P < 0.001$); blood glucose > 130 mg / dl anticipates in-hospital mortality (AUC 0.638, sensitivity 44.35%, specificity 79%, $P < 0.001$). Derived inflammatory indices were not significantly associated with any mortality reporting. aPTT and PT values were significantly higher among the groups that deceased, both during the first seven days ($P \leq 0.001$ for aPTT and $P = 0.001$ for PT, respectively) and

during hospitalization ($P = 0.011$ for aPTT, respectively $P = 0.049$ for PT). INR value was significantly increased only among patients who died during the first seven days ($P = 0.003$).

Conclusions: This retrospective study confirms the high frequency of early mortality in sICH, both seventh day mortality and in-hospital mortality. Point-of-care biomarkers, that are available in emergency department can be a readily available and easy-to-use prognostic tool for patients with sICH.

GENERAL CONCLUSIONS

Spontaneous intracerebral haemorrhage is a pathology with a high early mortality and a reserved functional prognosis in the medium term.

Our research has documented an in-hospital mortality rate of 23% in the case of prospective research, which doubles in the case of retrospective research. Seven-day mortality risk factors included diabetes mellitus, atrial fibrillation and oral anticoagulants, airway prosthesis, short hospital stay, and imaging results associated with other localisation than deep supratentorial, intraventricular haemorrhage, and mass effect.

In terms of the unfavourable evolution at three months, it was associated with older age, history of ischemic stroke, presence of intraventricular haemorrhage, enlarged contralateral ventricle and cerebral atrophy at the time of diagnosis.

All patients included in the 90-day telephone evaluation reported impaired quality of life, and we were able to document its significant association as a total score with baseline LYM, PLT, and D-dimer, while D-dimer, LYM, PLT, and MPV also associated with components of the health assessment. In terms of cognitive decline, its frequency has been high, but inflammatory and lipid biomarkers have failed to estimate its evolution.

Prospective studies are difficult to manage in emergency units, few publications being based on research conducted in Romanian EDs, as can be seen from the literature review. This phenomenon can be caused by the unpredictability of the flow of patients, the lack of staff specially designated for research but also due to late presentations. Inclusion rates in studies related to acute pathology are low, 2.16 participants / month in our case, while monitoring rates have been constant over the follow-up period. Despite prompt and prioritized management of sICH patients, late presentations contributed to the exclusion of approximately 1 in 3 potentially eligible patients. Point-of-care devices allow quick analysis of common parameters, and the results of routine biomarkers can be available within 15 minutes after presentation.

In summary, the practical evidences bring forward the need for multicenter studies, the identification of risk factors regarding the qualitative management of the cerebrovascular patient, at the level of emergency services, but also at the level of the health and socio-economic system of the country.

THESYS' ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS

The present research aimed to identify prognostic biomarkers in patients who suffered a primary intraparenchymal haemorrhage, focusing on aspects of neuro-vascular emergency care at emergency department level, in correlation with point-of-care equipment.

In 2021, in Romania, our study was the only one performed in an Emergency Department, actively enrolling patients and integrating the point-of-care parameters in estimating the medium-term prognosis of these patients. This research focused on clinical-applied principles that are aimed at obtaining evidence for the approach algorithm of the neuro-vascular patient in ED, to improve the integrated patient bedside management at the hospital level.

As a conclusion of the four studies, this doctoral thesis manages not only the mapping of a new patient population (with features such as late presentation and frequency of non-compliance with background antihypertensive treatment), but also the formulation of new research premises, that still need to be validated at a multicenter level:

- D-dimer POC can anticipate both the unfavorable evolution in the medium term, but also the degree of functional dependence, this observation representing a novelty at the time of the publication of the second study.
- The quality of life at 90 days post sICH can be anticipated by the baseline values of D-dimer, LYM and PLT.
- Inflammatory and lipid biomarkers did not predict medium-term cognitive decline.
- Early mortality has been documented more frequently among our retrospective cohort and can be estimated by baseline values of inflammation-related markers (WBC, GRA, blood glucose), but also by coagulogram components. In the prospective research, no significant association could be identified between the values of POC biomarkers and mortality, regardless of the time of its reporting (at discharge from the hospital or on day 90).

We hope that this doctoral thesis will represent not only the end of a long and intense academic effort, but rather the starting point of a research activity based on clinical considerations, interdisciplinary and multicenter collaboration.