

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**FACTORI DE PROGNOSTIC CLINICI ȘI
IMAGISTICI ÎN HEMORAGIA CEREBRALĂ
SPONTANĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN OVIDIU POPESCU

Student-doctorand:

RĂZVAN ALEXANDRU RADU

2022

Cuprinsul tezei

Introducere.....	5
I. PARTEA GENERALĂ.....	7
1. Hemoragia Cerebrală – Definiție și Epidemiologie.....	7
1.1 Definiția accidentelor vasculare cerebrale hemoragice.....	7
1.2 Epidemiologia hemoragiilor cerebrale intraparenchimatoase.....	8
1.3 Clasificarea hemoragiilor cerebrale intraparenchimatoase.....	10
1.4 Hemoragia cerebrală primară.....	13
2. Mecanisme fiziopatologice implicate în hemoragia cerebrală.....	18
2.1 Modele animale.....	18
2.2 Mecanismele leziunilor primare cerebrale.....	20
2.3 Mecanismele leziunilor secundare cerebrale.....	21
2.4 Edemul cerebral perihematic.....	27
3. Explorări imagistice în hemoragia cerebrală.....	29
3.1 Imagistica prin tomografie computerizată.....	30
3.2 Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară.....	32
3.3 Imagistica vasculară.....	33
3.4 Tehnici de apreciere a volumului hemoragiei cerebrale.....	35
3.5 Tehnici de apreciere a volumului perihematic.....	40
4. Prognosticul hemoragiilor cerebrale intra – parenchimatoase.....	42
4.1 Morbiditatea și mortalitatea asociată AVC hemoragic.....	42
4.2 Factori de prognostic clinici și biologici.....	43
4.3 Factori de prognostic imagistici.....	49
II. PARTEA SPECIALĂ.....	62
5. Obiectivele lucrării.....	62
6. Material și metodă.....	62
6.1 Tipul studiului.....	62
6.2 Lotul de studiu.....	62
6.3 Colectarea datelor.....	63
6.4 Variabile clinice utilizate în studiu.....	65
6.5 Variabile biologice utilizate în studiu.....	67

6.6 Variabile imagistice utilizate în studiu.....	68
6.7 Evaluarea comitetului de etică și consimțământul informat.....	74
6.8 Analiza Statistică.....	74
7. Rezultate.....	76
7.1 Descrierea lotului inițial de pacienți.....	76
7.2 Descrierea lotului de pacienți cu hemoragie cerebrală spontană.....	81
7.3 Reproducibilitatea și acuratețea măsurărilor volumetrice.....	83
7.4 Mortalitatea intraspitalicească și prognosticul funcțional la externare.....	87
7.5 Analiza principalilor factori clinici și demografici de prognostic.....	91
7.6 Analiza factorilor biologici de prognostic.....	121
7.7 Analiza factorilor imagistici de prognostic.....	131
7.8 Analiza Rolului prognostic al edemului cerebral perihematic.....	163
8. Discuții.....	171
9. Limitele Studiului.....	190
10. Concluzii și contribuții personale.....	191
Bibliografie.....	195
Anexe.....	214

1. Introducere și motivarea alegerii temei

Accidentele vasculare cerebrale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global iar impactul lor socio – demografic este în creștere în ultimii ani, din cauza fenomenelor de îmbătrânire a populației și de tranziție epidemiologică caracterizată prin creșterea prevalenței afecțiunilor cardiovasculare și cerebrovasculare în populația din țările în curs de dezvoltare, ca urmare a îmbunătățirii nivelului de trai și adoptării unui mod de viață occidental.

Accidentele vasculare cerebrale hemoragice reprezintă aproximativ un sfert din totalul accidentelor vascular cerebrale, însă impactul social al acestei patologii este unul major, din cauza ratelor foarte mari de morbiditate și mortalitate, rate care se apropie în valoare absolută de morbiditatea și mortalitatea asociată accidentelor vasculare cerebrale ischemice. În plus, incidența accidentelor vasculare cerebrale hemoragice este în continuă creștere în țările în curs de dezvoltare care se confruntă pe de o parte cu o creștere a prevalenței factorilor de risc vasculari și pe de altă parte cu lipsa resurselor financiare necesare pentru implementarea unor sisteme medicale performante care să adopte măsuri de prevenție primară adecvate și să ofere tratament de fază acută la cele mai înalte standarde.

În ceea ce privește domeniul neurologiei vasculare, ultimele decenii au fost marcate de introducerea pe scară largă în practica clinică a câtorva intervenții terapeutice, precum spitalizarea în unități specializate în tratamentul accidentelor vasculare cerebrale și tratamentele de revascularizare prin tromboliză intravenoasă și tehnici endovasculare, care au dus la îmbunătățirea semnificativă a prognosticului pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice. Dezvoltarea terapiilor de revascularizare a determinat de altfel modificarea decisivă a modului de abordare a pacienților cu accident vascular cerebral, impunând dezvoltarea unor rețele naționale de tratament a acestei afecțiuni pentru a facilita accesul rapid al pacienților la aceste terapii.

Opțiunile terapeutice pentru pacienții cu hemoragie cerebrală au suferit însă schimbări minore de-a lungul timpului, numeroase terapii considerate inițial promițătoare fiind abandonate ca urmare a rezultatelor dezamăgitoare obținute în toate studiile care au vizat îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți. La acest moment singurele măsuri terapeutice eficiente în hemoragia cerebrală, susținute de dovezi științifice, sunt reprezentate de spitalizarea în unitățile specializate în tratamentul accidentelor vasculare cerebrale, corectarea tulburărilor de coagulare și controlul valorilor tensiunii arteriale.

Experiența acumulată de comunitatea științifică internațională odată cu dezvoltarea terapiilor de revascularizare pentru accidentele vasculare cerebrale ischemice a dus la o mai bună înțelegere a motivelor pentru care un număr semnificativ de studii care și-au propus identificarea unor terapii eficiente în hemoragia cerebrală au eșuat. La acest moment se consideră că incompleta caracterizare a factorilor de prognostic și a factorilor determinanți ai leziunilor cerebrale secundare a dus la înrolarea în studii a unor populații de pacienți pentru care terapiile investigate nu puteau fi *a priori* eficiente. Astfel, studiile care au avut ca scop limitarea extensiei secundare a hemoragiei cerebrale au inclus predominant pacienți cu volume mici ale hematoamelor cerebrale, al căror risc de extensie secundară este limitat, iar studiile care au avut ca scop evaluarea eficacității tehnicilor neurochirurgicale minim invazive au inclus predominant pacienți cu volume foarte mari ale hematoamelor cerebrale, care au un risc semnificativ de deces încă din primele ore de evoluție clinică. Pe de altă parte, studiile care au analizat beneficiul terapiilor cu acțiune asupra proceselor de hemostază au inclus populații de pacienți care se aflau în afara ferestrei de timp în care medicamentele administrate s-ar fi putut dovedi eficiente. În consecință, o mai bună înțelegere a semnificației acestor factori de prognostic și a impactului factorilor determinanți ai leziunilor cerebrale secundare în populații de pacienți cu etiologii și caracteristici diferite ale hemoragiei cerebrale va contribui cel mai probabil la identificarea unor terapii de fază acută care să îmbunătățească prognosticul acestor pacienți.

2. Obiectivele lucrării

Studiul de față a avut ca scop identificarea factorilor clinici, biologici și imagistici asociați cu prognosticul pacienților cu hemoragie cerebrală spontană.

Un obiectiv secundar al studiului a fost de a caracteriza evoluția volumetrică a edemului cerebral perihematic și a identifica particularități referitoare la rolul prognostic al edemului cerebral perihematic pentru diferite categorii de pacienți cu hemoragie cerebrală spontană.

3. Metodologia de cercetare

Studiul de față a fost de tip observațional, cross-secțional și a inclus pacienți cu hemoragie cerebrală spitalizați în Clinica de Neurologie a Spitalului Universitar de Urgență București în intervalul 01.07.2018 – 01.07.2020.

Toți pacienții internați cu diagnosticul de accident vascular cerebral hemoragic acut în perioada 01.07.2018 – 01.07.2020 au fost evaluați pentru includere în studiu. Diagnosticul de accident vascular cerebral hemoragic acut a fost stabilit pe baza simptomelor și semnelor clinice de accident vascular cerebral și a aspectului imagistic CT de hematom intraparenchimatos.

Criterii de includere în studiu: a) Vârsta peste 18 ani; b) Accident vascular cerebral hemoragic acut diagnosticat pe baza semnelor clinice și aspectului CT; c) Absența unei efracții sangvine subarahnoidiene semnificative, a unui hematom subdural sau epidural la examenul CT inițial care să sugereze existența unei hemoragii subarahnoidiene primare sau o etiologie traumatică a hemoragiei cerebrale;

Criterii de excludere din studiu: a) Lipsa posibilității obținerii unui consimțământ informat (refuzul pacientului sau a aparținătorilor legali de a utiliza datele clinice ale pacientului în scop științific, lipsa discernământului pacientului împreună cu lipsa unor aparținători legali care să semneze consimțământul informat, lipsa consimțământului informat din foia de observație clinică a pacientului la momentul colectării datelor); b) Probabilitate foarte redusă de supraviețuire mai mult de 24 de ore (apreciată pe baza caracteristicilor imagistice inițiale ale hemoragiei cerebrale și a stării clinice a pacientului la momentul prezentării la spital); c) Spitalizarea directă în Secția ATI a spitalului; d) Efectuarea unei proceduri neurochirurgicale imediat după prezentarea la spital sau pe parcursul spitalizării (montarea unui drenaj ventricular extern, efectuarea unei craniectomii decompressive sau orice altă intervenție neurochirurgicală); e) Spitalizare inițială într-un alt spital pentru o durată > 24 de ore și transfer ulterior către Secția de Neurologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

Datele referitoare la caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților au fost preluate din foile de observație clinică generală, din sistemul informatic al spitalului și din biletele de externare. În anumite cazuri, pacienții sau aparținătorii legali ai acestora au fost contactați la momentul colectării datelor pentru a clarifica lipsa sau ne-concordanța unor date. Datele imagistice au fost preluate în integralitate din sistemul PACS (Picture Archiving and Communication System) al spitalului.

Imaginile aferente tomografiilor computerizate cerebrale ale pacienților incluși în studiu au fost importante în softurile *Horos v3.36* (Horosproject.org) și *Analyze 14* (*AnalyzeDirect*, *Overland Parc*; KS., US) și evaluate individual, de un unic examinator.

Interpretarea imagistică a fost realizată fără a ține cont de datele clinice și paraclinice ale pacienților și de interpretarea medicului specialist radiolog care a analizat imaginile la momentul achiziției lor. Fiecare tomografie computerizată cerebrală a fost reformatată și examinată conform protocolului de studiu pe baza unui algoritm pre-definit.

Pentru analiza statistică și reprezentarea grafică a rezultatelor au fost folosite softurile NCSS 2020 Statistical Software (NCSS, LL. Kaysville, Utah, USA) și Medcalc 18.11.3 Statistical Software (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Tipul de distribuție pentru variabile continue a fost apreciat prin intermediul testului D'Agostino-Pearson și pe baza histogramelor individuale. Pentru comparații între variabilele cu distribuție normală au fost utilizate testele ANOVA sau Student – t, în funcție de numărul de grupuri analizate. Pentru comparații între variabilele continue cu distribuție non-normală au fost utilizate testele Mann-Whitney sau Kruskal-Wallis, în funcție de numărul de grupuri analizate. Pentru a testa puterea asocierii între variabilele categoriale am utilizat testul Chi-pătrat și testul Fischer exact, în funcție de numărul de observații analizate. Pentru analiza multi–variata am utilizat modele de regresie logistică în care am introdus ca variabile independente factori clinici, biologici sau imagistici larg recunoscuți drept predictor ai prognosticului în hemoragia cerebrală și care au demonstrat în analiza uni – variată pentru lotul nostru de studiu o valoare $p \leq 0.1$ împreună cu factorul a cărei valoare predictivă independentă necesita analiză. Am utilizat ca variabilă dependentă pentru aceste modele de regresie logistică variabila deces pe parcursul spitalizării sau scorul mRS la externare dihotomizat în grupele 0 – 2 puncte și 3 – 6 puncte. Performanța și concordanța modelelor de regresie logistică a fost analizată folosind atât testul Hosmer – Lemeshow, cât și parametrii *Cox and Snell* R^2 și *Nagelkerke* R^2 .

Analiza prin curbe ROC (*Receiver operating characteristics*) a fost utilizată pentru a analiza performanța de predicție a prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală pentru diferite variabile clinice, biologice sau imagistice.

Pentru a demonstra că o asociere statistică nu este întâmplătoare s-a realizat respingerea ipotezei nule. Pragul de semnificație statistică s-a considerat la o valoare $p < 0.05$.

4. Rezultate

Lotul inițial de studiu a constat în 270 de pacienți spitalizați cu diagnosticul de accident vascular cerebral hemoragic acut în Secția de Neurologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada 01.07.2018 – 01.07.2020, care au respectat criteriile de includere în studiu. Pentru toți cei 270 de pacienți a fost stabilită etiologia hemoragiei

cerebrale în conformitate cu criteriile SMASH – U¹, 218 pacienți (80.7%) fiind încadrați în categoria hemoragiilor cerebrale spontane (149 de pacienți (55.2%) - hemoragii cerebrale secundare angiopatiei hipertensive, 16 pacienți (5.9%) - hemoragii cerebrale secundare angiopatiei amiloide, 6 pacienți (2.2%) – hemoragii cerebrale secundare unor afecțiuni sistemice, 47 de pacienți (17.4%) – hemoragii cerebrale cu etiologie nedeterminată) și 52 de pacienți (19.3%) în categoria hemoragiilor cerebrale secundare. Lotul final de studiu a fost constituit din cei 218 pacienți încadrați în categoria hemoragiilor cerebrale spontane.

4.1 Caracteristici generale

Vârsta mediană a pacienților incluși în lotul studiat a fost de 69 de ani (25-75 IQR, 59-78). Dintre aceștia 98 (44.9%) au fost de sex feminin. Mediana scorului NIHSS la internare a fost de 15 puncte (25-75 IQR, 5-22) și mediana scorului GCS 15 puncte (9-15). 165 (75.6%) de pacienți au avut istoric de hipertensiune arterială, 67 (30.7%) de pacienți istoric de diabet zaharat, 140 (64.2%) de pacienți istoric de dislipidemie, 38 (17.4%) de pacienți istoric de AVC, 16 (7.1%) pacienți istoric de fibrilație atrială și 11 (5.1%) pacienți istoric de boală ischemică cardiacă. 99 de pacienți (45.5%) urmau tratament cu antihipertensive la domiciliu iar 55 de pacienți (25.2%) urmau tratament antiagregant anterior debutului accidentului vascular cerebral. Nu am constatat o asocieră semnificativă statistic între caracteristicile generale ale pacienților și prognosticul la externare.

În ceea ce privește caracteristicile imagistice ale lotului studiat, mediana volumului hemoragiei cerebrale la prezentare a fost de 10.59 ml (3.46-31.03 ml). Imagistica la 3 zile ± 12 ore a fost disponibilă pentru 131 de pacienți (din 188 de pacienți care au supraviețuit până la acel moment, 70%), imagistica la 6 zile ± 24 de ore a fost disponibilă pentru 115 de pacienți (din 172 de pacienți care au supraviețuit până la acel moment, 66.8%) iar imagistica la 10 zile ± 24 de ore a fost disponibilă pentru 104 pacienți (din 157 de pacienți care au supraviețuit până la acel moment, 66.2%).

Pe parcursul internării, 80 de pacienți (36.7%) din lotul de studiu au decedat. Mediana intervalului de timp între momentul prezentării la spital și momentul decesului a fost de 5.1 zile (25-75 IQR, 1.89-9.82). Dintre pacienții decedați, 30 de pacienți (37.5%) au decedat în primele 3 zile, 16 pacienți (20%) au decedat în intervalul 3-6 zile, 15 pacienți (18.75%) au decedat în intervalul 6-10 zile și 19 pacienți (23.75%) au decedat după mai mult de 10 zile de spitalizare. Mediana volumului hematomului cerebral la prezentare pentru pacienții care au decedat a fost de 29.49 ml (25-75 IQR, 11.1-60.77). Scorul mRS la

externare a avut o distribuție non – normală a valorilor. Mediana acestui scor a fost de 4 puncte, 50% dintre pacienți având scoruri cuprinse între 2 și 6 puncte. Pacienții cu scoruri mRS la externare 0, 1, 2 au fost incluși în grupul pacienților cu prognostic favorabil (n=62 de pacienți, 28.43%) iar cei cu scoruri mRS 3, 4, 5, 6 au fost incluși în grupul pacienților cu prognostic nefavorabil (n=156 de pacienți, 71.57%).

4.2 Predictorii clinici

Vârsta pacienților care au decedat pe parcursul internării a fost semnificativ mai mare comparativ cu vârsta pacienților externați (valoare mediană 71 de ani vs. 67.5 ani, $p=0.009$). În continuare, pentru a aprecia magnitudinea impactului vârstei asupra șanselor de deces intraspitalicesc pentru pacienții cu hemoragie cerebrală spontană din lotul nostru de studiu, am utilizat un model de regresie logistică în care am introdus ca variabile independente parametrii scorului ICH (vârsta, volumul inițial al hemoragiei cerebrale, scorul Glasgow la prezentare, efracția ventriculară și localizarea supra sau infratentorială a hemoragiei cerebrale) iar ca variabilă dependentă decesul pe parcursul spitalizării. Modelul regresiei a avut următorii parametri: $\chi^2(5)=114.26$, $p<0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=7.69$, $p=0.46$ (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Analiză multivariată pentru relația dintre vârstă și mortalitatea intraspitalicească

Variabila	Coeeficient	Eroarea standard	Valoarea p	OR	95% CI
Vârsta	0.06	0.01	0.0005	1.069	1.029 – 1.109
Volum inițial al hematomului	0.04	0.01	< 0.0001	1.048	1.025 – 1.072
Localizarea hemoragiei *	0.26	0.66	0.6	1.29	0.35 – 4.8
Efracție ventriculară	0.46	0.42	0.2	1.59	0.69 – 3.67
Scor GCS la prezentare	- 0.35	0.07	< 0.0001	0.698	0.606 – 0.805
Constanta	- 1.9	-	-	-	-

* supratentorial versus infratentorial

Folosind testul Mann-Whitney am evaluat o posibilă asociere între valorile absolute ale glicemiei la prezentare și prognosticul pacienților. Valorile glicemiei la prezentare au fost semnificativ mai mari la pacienții care au decedat pe parcursul internării (valoare mediană 163 mg/dL vs. 126 mg/dL, $p<0.0001$). Valorile acestui parametru biologic au fost de asemenea semnificativ mai mari la pacienții externați cu scoruri mRS 3 – 6 față de cei externați cu scoruri mRS 0 – 2 (139.5 mg/dl vs. 121 mg/dl, $p=0.01$).

Pentru pacienții din lotul de studiu, scorul Glasgow evaluat la momentul internării pe Secția de Neurologie s-a asociat semnificativ atât cu decesul pe parcursul spitalizării ($p<0.0001$) cât și cu prognosticul funcțional la externare ($p<0.0001$). Rezultatele analizei

multivariate prezentate în Tabelul 1 au arătat că scorul GCS la internare este un predictor independent al decesului intraspitalicesc, fiecare 1 punct de creștere a scorului GCS scăzând șansele de deces pe parcursul spitalizării cu 31% (OR 0.69; 95% CI 0.6 – 0.8). Pentru a estima ce valoare prag a scorului GCS orientează cel mai echilibrat asupra riscului de deces pe parcursul spitalizării am efectuat analiza prin curba ROC. Astfel am obținut un index Youden J de 0.548, criteriul asociat fiind scorul $GCS \leq 13$ puncte. Parametrii acestui test au fost: AUC 0.818, Eroarea standard 0.03, 95% CI 0.75-0.86, $z = 10.3$, $p < 0.0001$.

În ceea ce privește severitatea clinică la internare evaluată cu ajutorul scalei NIHSS, am constatat o asociere semnificativă atât cu prognosticul funcțional la externare cât și cu decesul pe parcursul internării. Astfel, în grupul pacienților cu prognostic nefavorabil la externare scorul NIHSS la internare a fost semnificativ mai mare decât în grupul pacienților cu prognostic favorabil (mediană 19 puncte vs. 4 puncte, $p < 0.0001$). Mediana scorului NIHSS la internare în grupul celor care au decedat pe parcursul spitalizării a fost semnificativ mai mare față de grupul pacienți care au supraviețuit. Pentru a aprecia valoarea de predicție independentă a riscului de deces pe parcursul spitalizării pentru scorul NIHSS, în modelul de analiză univariată în care am inclus inițial ca variabile independente componentele scorului ICH am înlocuit scorul Glasgow cu scorul NIHSS. Modelul regresiei a avut următorii parametri: $\chi^2(5) = 114.43$, $p < 0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2 = 4.39$, $p = 0.8$. Am obținut astfel pentru scorul NIHSS o valoare OR de 1.14 (95% CI 1.08 – 1.2, $p < 0.0001$). În consecință, creșterea scorului NIHSS cu 1 punct va duce la creșterea șansei de deces pe parcursul spitalizării cu 14% iar creșterea scorului NIHSS cu 10 puncte va duce la creșterea șansei de deces de 3.7 ori.

Pentru a estima ce valoare prag a scorului NIHSS orientează cel mai echilibrat asupra riscului de deces pe parcursul spitalizării am efectuat analiza prin curba ROC (Figura 1). Astfel am obținut un index Youden J de 0.544, criteriul asociat fiind scorul NIHSS > 19 puncte. Parametrii acestui test au fost: AUC 0.844, Eroarea standard 0.02, 95% CI 0.78-0.89, $z = 11.97$, $p < 0.0001$. lor care au supraviețuit (24 puncte vs. 9 puncte, $p < 0.0001$).

Reprezentând o sinteză a principalilor factori clinici și imagistici de prognostic, scorul ICH a fost semnificativ asociat cu prognosticul la externare în studiul de față. Mediana scorului ICH în subgrupul pacienților care au decedat pe parcursul internării a fost de 2 puncte față de 1 punct în subgrupul pacienților care au supraviețuit ($p < 0.0001$). În ceea ce privește relația dintre scorul ICH și prognosticul la externare, acest scor a avut valori

semnificativ mari în grupul pacienților cu prognostic nefavorabil la externare față de cele observate pentru grupul pacienților cu prognostic favorabil (valoare mediană 1 vs. 0, $p < 0.0001$).

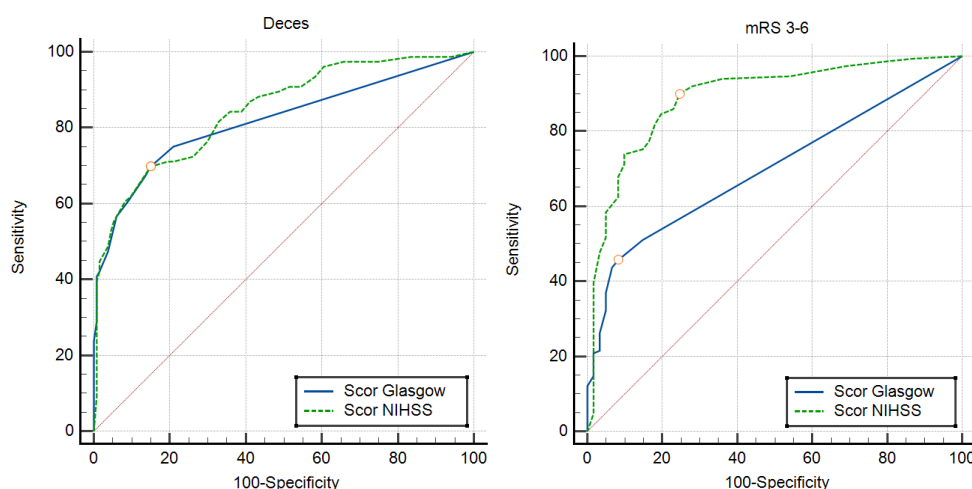


Figura 1. Analiză comparativă a curbelor ROC pentru predicția decesului intraspitalicesc și a prognosticului nefavorabil la externare de către scorurile NIHSS și Glasgow

Rezultatele studiilor de validare a scorului ICH oferă o estimare a riscului de deces pe parcursul primelor 30 de zile de evoluție clinică pentru fiecare valoare a acestui scor. Am analizat comparativ valoarea estimată de aceste studii cu valoarea constatată în studiul nostru pentru mortalitatea constatată pe parcursul spitalizării. (Tabelul 3)

Tabelul 3. Comparatie între mortalitatea intraspitalicească în lotul de studiu și mortalitatea la 30 de zile estimată de scorul ICH ²

	Mortalitate la 30 de zile Estimare scor ICH	Mortalitate intraspitalicească Studiul actual
Scor ICH = 0	0%	5.8% (69 de pacienți)
Scor ICH = 1	13%	27.3% (66 de pacienți)
Scor ICH = 2	26%	59.5% (37 de pacienți)
Scor ICH = 3	72%	90% (20 de pacienți)
Scor ICH = 4	94%	100% (10 pacienți)
Scor ICH = 5	100%	100% (2 pacienți)

4.3 Predictori biologici

Întrucât Ghidurile naționale și internaționale de tratament al accidentelor vasculare cerebrale recomandă menținerea valorilor glicemiei < 180 mg/dL, am analizat dacă există o asocierie între o valoare > 180 mg/dl a glicemiei la prezentare și prognosticul pacienților cu hemoragie cerebrală spontană. Nu am constatat o relație semnificativă statistic între glicemia > 180 mg/dl la prezentare și scorul mRS la externare (0 – 2 vs. 3 – 6, 23.2% vs. 19.3%, $p=0.5$), însă pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării au avut semnificativ mai

frecvent valori ale glicemiei la prezentare > 180 mg/dL față de cei care au supraviețuit (13.4% vs. 8.8%, p=0.0001).

Pentru a aprecia magnitudinea impactului glicemiei asupra șanselor de deces intraspitalicesc pentru pacienții cu hemoragie cerebrală spontană din lotul de studiu, am utilizat un model de regresie logistică în care am introdus ca variabile independente parametrii scorului ICH (vârsta, volumul inițial al hemoragiei cerebrale, scorul Glasgow la prezentare, efracția ventriculară și localizarea supra sau infratentorială a hemoragiei cerebrale) și glicemia iar ca variabilă dependentă decesul pe parcursul spitalizării. Modelul regresiei a avut următorii parametri: $\chi^2(6)=122.4$, $p<0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=7.02$, $p=0.53$. (Tabelul 2.)

<i>Tabelul 2. Analiză multivariată pentru relația dintre vârstă și mortalitatea intraspitalicească</i>					
Variabila	Coeeficient	Eroarea standard	Valoarea p	OR	95% CI
Vârsta	0.07	0.02	0.0001	1.08	1.03 – 1.126
Volum inițial al hematomului	0.04	0.01	< 0.0001	1.05	1.026 – 1.075
Localizarea hematomului*	0.34	0.7	0.6	1.41	0.35 – 5.6
Efracție ventriculară	0.24	0.44	0.5	1.27	0.52 – 3.05
Scor GCS la prezentare	- 0.35	0.07	< 0.0001	0.698	0.604 – 0.805
Glicemie	0.008	0.003	0.01	1.008	1.001 – 1.014
Constanta	- 3.9	-	-	-	-
<i>* supratentorial versus infratentorial</i>					

Rezultatele acestei analize multivariate demonstrează că alături de vârstă, volumul inițial al hemoragiei cerebrale și scorul GCS la prezentare și glicemia la prezentare este un predictor independent pentru decesul pe parcursul spitalizării în lotul actual de studiu. În condițiile în care toți parametrii incluși în modelul de regresie logistică descris sunt constanți, creșterea glicemiei cu 1 mg va duce la creșterea șansei de deces intraspitalicesc cu 0.8%, iar creșterea glicemiei cu 10 mg/dL va duce la creșterea șansei de deces intraspitalicesc cu 8.3%.

Pentru a estima ce valoare prag a glicemiei orientează cel mai echilibrat asupra riscului de deces pe parcursul spitalizării am efectuat analiza prin curba ROC. Astfel am obținut un index Youden J de 0.352, criteriul asociat fiind glicemia > 144 mg/dl. Parametrii acestui test au fost: AUC 0.697, Eroarea standard 0.03, 95% CI 0.63-0.75, $z= 5.28$, $p=<0.0001$.

Raportul neutrofile/ limfocite (NLR) evaluat la internare a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul internării față de subgrupul de pacienți care a supraviețuit (mediană 5.3 vs. 3.8, $p=0.002$). Am constatat de asemenea o asociere

semnificativă între raportul neutrofile - limfocite la internare și prognosticul pacienților din lotul de studiu (mediană 4.4 pentru pacienții cu prognostic nefavorabil vs. 3.6 pentru pacienții cu prognostic favorabil, $p=0.03$).

Pentru a aprecia dacă raportul NLR calculat la momentul internării este un predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării pentru pacienții din lotul de studiu am utilizat un model de analiză multivariată în care au fost incluse vârsta, volumul inițial al hemoragiei, scorul GCS la internare și NLR la internare. Parametrii acestui model au fost: $\chi^2(4)=105.094$, $p<0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=8.09$, $p=0.42$. Am constatat astfel că raportul neutrofile/limfocite apreciat la momentul spitalizării nu este un predictor independent al decesului intraspitalicesc (OR 1.09, $p=0.06$, 95% CI 0.99-1.21)

Pentru 117 dintre cei 188 de pacienți incluși în lotul de studiu care au supraviețuit cel puțin 72 de ore de la momentul prezentării au fost disponibile valorile leucocitelor și neutrofilelor la 3 zile de la prezentare. Pentru acești pacienți am analizat relația dintre raportul NLR la 3 zile de la prezentare și prognosticul la externare. Am constatat astfel că valoarea mediană a NLR la 3 zile pentru cei 34 de pacienți care au supraviețuit primelor 72 de spitalizare dar au decedat ulterior a fost semnificativ mai mare față de valoarea mediană a NLR la 3 zile pentru cei 83 de pacienți care au supraviețuit (10.7 versus 5.3, $p<0.0001$). De asemenea, cei 89 de pacienți externați cu scoruri mRS 3 – 6 au avut o valoare mediană a NLR la 3 zile semnificativ mai mare față de cei externați cu scoruri mRS 0 – 2 (6.3 versus 3.4, $p<0.0001$).

Pentru a aprecia dacă raportul NLR calculat la 3 zile de la internare este un predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării, am utilizat un alt model de regresie logistică în care am introdus ca variabilele independente vârsta, volumul inițial al hemoragiei cerebrale, scorul Glasgow la internare și raportul NLR la 3 zile iar ca variabilă dependentă decesul intraspitalicesc. Parametrii acestui model au fost: $\chi^2(4)=51.4$, $p<0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=6.1$, $p=0.6$. Am constatat astfel că raportul neutrofile – limfocite la 3 zile de la prezentare este un predictor independent al decesului intraspitalicesc ($p=0.0003$, OR=1.26, 95% CI 1.1 – 1.4).

4.4 Predictorii imagistici

Pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării au avut la prezentare volume semnificativ mai mari ale hematomului cerebral față de pacienții care au supraviețuit (valoare mediană 29.5 ml vs. 5.3 ml, $p<0.0001$). Aceasta asociere importantă a volumului

hematomului cerebral cu prognosticul vital a fost constatată și în ceea ce privește prognosticul funcțional la externare. Pacienții cu prognostic funcțional nefavorabil au avut volume ale hematomului cerebral la prezentare semnificativ mai mari față de pacienții cu prognostic favorabil (16.8 ml vs. 1.8 ml, $p < 0.0001$). Rezultatul modelului de analiză multivariată care a inclus ca variabile independente toți parametrii scorului ICH, expuse în Tabelul 1, au arătat că volumul hemoragiei intracerebrale este și pentru populația inclusă în acest studiu un puternic predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării. Fiecare mililitru de creștere a volumului hemoragiei cerebrale la prezentare crește șansa de deces pe parcursul spitalizării cu 4.8% iar creșterea volumului hemoragiei cerebrale cu 10 ml este asociată cu o augmentare a șansei de deces intraspitalicesc cu 59%.

Am analizat de asemenea valoarea de predicție independentă a decesului intraspitalicesc pentru extensia hemoragiei cerebrale la 72 de ore de la debut prin introducerea datelor celor 131 de pacienți într-un model de analiză multivariată în care am inclus ca variabile independente vârsta, volumul inițial al hematomului și prezența sau absența extensiei hemoragiei cerebrale (numărul de pacienți incluși în această analiză a impus restrângerea numărului de variabile independente la 3) și ca variabilă dependentă decesul pe parcursul spitalizării. Modelul regresiei a avut următorii parametri: $\chi^2(3)=147.879$, $p < 0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=3.4$, $p=0.9$ Am constatat astfel că în condițiile ajustării pentru vârstă și volumul inițial al hemoragiei cerebrale, prezența extensiei hemoragiei cerebrale la 72 de ore de la prima examinare duce la creșterea șanselor de deces pe parcursul spitalizării de 4 ori.

Forma neregulată a hematomului cerebral (categoriile III, IV și V ale scalei Barras³) a fost identificată pe imaginile CT cerebral de la momentul admisie în spital la 97 de pacienți (45.9%) din lotul de studiu. Analizând relația dintre forma hematomului cerebral și prognosticul pacienților, am constatat că rata de deces intraspitalicesc pentru pacienții cu formă neregulată a hematoamelor cerebrale a fost semnificativ mai mare în comparație cu rata de deces a pacienților cu formă regulată (59.8% vs. 16.7%, $p < 0.0001$). În mod similar, pacienții cu hemoragii cerebrale cu formă neregulată au fost externați semnificativ mai frecvent cu scoruri mRS 3–6 în comparație cu cei cu hemoragii cu formă regulată (92.8% vs. 54.4%, $p < 0.0001$).

Prin intermediul analizei multivariate am analizat valoarea de predicție independentă a decesului intraspitalicesc și a prognosticului la externare pentru forma hemoragiei

cerebrale apreciată pe examinarea CT cerebral efectuată la admisia în spital. Modelul de regresie logistică care a inclus ca variabile independente vârsta, scorul GCS la prezentare, volumul inițial al hemoragiei cerebrale și forma hemoragiei cerebrale (regulată versus neregulată) și ca variabilă dependentă decesul intraspitalicesc, a avut următorii parametri: $\chi^2(4)=116.75$, $p<0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=10.5$, $p=0.2$. Am constatat astfel că în lotul nostru de studiu forma hemoragiei cerebrale este un predictor independent al decesului intraspitalicesc, forma neregulată crescând șansele de deces pe parcursul spitalizării de 2.6 ori. (OR 2.6, $p=0.04$, 95% CI 1.02-7.2)

Densitatea hematomului cerebral a fost apreciată vizual pentru toții pacienții din lotul de studiu pe imaginile CT efectuate la momentul prezentării la spital iar omogenitatea densității hematice a fost încadrată în 5 grupe conform scalei Barras. Pentru 77 de pacienți din lotul de studiu (36.5%) au fost constatate hematoame cerebrale neomogene (categoriile Barras III, IV și V). Mortalitatea pe parcursul internării a fost semnificativ mai mare pentru pacienții cu hematoame cerebrale neomogene (63.6% vs. 20.9%, $p < 0.0001$). De asemenea, 92.2% dintre pacienții cu hemoragii cerebrale neomogene au avut scoruri mRS 3–6 la externare, în comparație cu 60.4% dintre cei cu hemoragii cerebrale omogene ($p < 0.0001$).

Am analizat valoarea de predicție independentă a decesului intraspitalicesc pentru omogenitatea hemoragiei cerebrale apreciată pe examinarea CT cerebral efectuată la admisia în spital. Modelul de regresie logistică care a inclus ca variabile independente vârsta, scorul GCS la prezentare, volumul inițial al hemoragiei cerebrale și omogenitatea hemoragiei cerebrale (neomogen versus omogen) și ca variabilă dependentă decesul intraspitalicesc, a avut următorii parametri: $\chi^2(4)=116.75$, $p<0.0001$, test Hosmer & Lemeshow: $\chi^2=5.9$, $p=0.6$. Am constatat astfel că în lotul nostru de studiu omogenitatea hemoragiei cerebrale este un predictor independent al decesului intraspitalicesc, aspectul neomogen crescând șansele de deces pe parcursul spitalizării de 2.7 ori. (OR 2.7, $p=0.04$, 95% CI 1.008-7.2)

Tabelul 4. Relația dintre volumul edemului cerebral perihematic în diferite momente evolutive și mortalitatea intraspitalicească (analiză univariată)

	General	Pacienți care au supraviețuit (n=125)	Pacienți decedați (n=72)	Valoarea p
Volum EP la prezentare ¹	6.6 (1.6 – 17.7)	4.2 (0.9 – 10.4)	15.6 (5.1 – 35.5)	< 0.0001
Volum EP la 3 zile ± 12 ore ²	15.2 (5.1 – 40.7)	11.4 (2.9 – 28.5)	37.7 (13.1 – 69.4)	0.0002
Volum EP la 6 zile ± 24 ore ³	18.1 (6.1 – 53.1)	15.4 (3.5 – 43.2)	47.6 (16.1 – 96.4)	0.002
Volum EP la 10 zile ± 24 ore ⁴	21.6 (9.7 – 58.3)	20.9 (8.5 – 54.3)	31.2 (15.3 – 100.1)	0.2

Datele sunt exprimate ca mediană și interval între quartilele 25 – 75.

¹ – Calculat pentru 197 de pacienți; ² – Calculat pentru 123 de pacienți

³ – Calculat pentru 107 pacienți; ⁴ – Calculat pentru 98 de pacienți

Analizând relația dintre volumul absolut al EP și mortalitatea intraspitalicească am constatat că mediana volumului absolut al EP a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării față de pacienții care au supraviețuit, atât la prezentare, cât și la 3 zile $\pm$ 12 ore și la 6 zile $\pm$ 24 ore. (Tabelul 4)

Tabelul 4. Relația dintre volumul edemului cerebral perihematic în diferite momente evolutive și mortalitatea intraspitalicească (analiză univariată)

	General	Pacienți care au supraviețuit (n=125)	Pacienți decedați (n=72)	Valoarea p
Volum EP la prezentare ¹	6.6 (1.6 – 17.7)	4.2 (0.9 – 10.4)	15.6 (5.1 – 35.5)	< 0.0001
Volum EP la 3 zile $\pm$ 12 ore ²	15.2 (5.1 – 40.7)	11.4 (2.9 – 28.5)	37.7 (13.1 – 69.4)	0.0002
Volum EP la 6 zile $\pm$ 24 ore ³	18.1 (6.1 – 53.1)	15.4 (3.5 – 43.2)	47.6 (16.1 – 96.4)	0.002
Volum EP la 10 zile $\pm$ 24 ore ⁴	21.6 (9.7 – 58.3)	20.9 (8.5 – 54.3)	31.2 (15.3 – 100.1)	0.2

Datele sunt exprimate ca mediană și interval între quartilele 25 – 75.

¹ – Calculat pentru 197 de pacienți; ² – Calculat pentru 123 de pacienți

³ – Calculat pentru 107 pacienți; ⁴ – Calculat pentru 98 de pacienți

În ceea ce privește relația dintre volumul edemului perihematic și prognosticul pacienților analizați, am constatat de asemenea volume semnificativ mai mari ale EP la pacienții externați cu scoruri mRS 3 – 6 față de cei externați cu scoruri mRS 0 – 2 pentru toate momentele evolutive analizate. (Tabelul 5)

Tabelul 5. Relația dintre volumul edemului cerebral perihematic în diferite momente evolutive și prognosticul la externare (analiză univariată)

	General	Pacienți externați cu scor mRS 0-2 (n=51)	Pacienți externați cu scor mRS 3-6 (n=146)	Valoarea p
Volum EP la prezentare ¹	6.6 (1.6 – 17.7)	0.9 (0.5 – 4.1)	10.1 (3.7 – 23.6)	< 0.0001
Volum EP la 3 zile $\pm$ 12 ore ²	15.2 (5.1 – 40.7)	2.5 (1.3 – 10.4)	24.9 (10.1 – 48.9)	< 0.0001
Volum EP la 6 zile $\pm$ 24 ore ³	18.1 (6.1 – 53.1)	2.9 (0.9 – 13.4)	36.5 (14.3 – 63.2)	< 0.0001
Volum EP la 10 zile $\pm$ 24 ore ⁴	21.6 (9.7 – 58.3)	8.7 (0.8 – 16.1)	35.5 (13.4 – 77.7)	< 0.0001

Datele sunt exprimate ca mediană și interval între quartilele 25 – 75.

¹ – Calculat pentru 197 de pacienți; ² – Calculat pentru 123 de pacienți

³ – Calculat pentru 107 pacienți; ⁴ – Calculat pentru 98 de pacienți

În continuare am analizat valoarea de predicție independentă a decesului intraspitalicesc și a prognosticului la externare pentru volumul absolut al EP în momentele evolutive prestabilite utilizând modele separate de regresie logistică ce au inclus ca variabile independente volumul inițial al hemoragiei cerebrale și volumul absolut al EP în momentul analizat iar ca variabilă dependentă decesul intraspitalicesc și respectiv prognosticul la externare dihotomizat. (Tabelul 6)

Am analizat în continuare volumul absolut al EP la 3 zile de la prezentare pentru pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării și pentru cei care au supraviețuit, în funcție de volumul inițial al hemoragiei cerebrale. Am constatat astfel că pentru pacienții cu volume

inițiale ale hemoragiei cerebrale > 30 ml, volumul EP la trei zile de la prezentare a fost mai mare pentru pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării în comparație cu cei care au supraviețuit, fără ca diferența să atingă pragul semnificației statistice (valori mediane 67.9 ml vs. 55.9 ml, $p=0.2$, Figura 1).

Tabelul 6. Relația dintre volumul edemului cerebral perihematic în diferite momente evolutive și mortalitatea intraspitalicească (analiză multivariată)

	Valoarea p
Volum EP la prezentare ¹	0.8
Volum EP la 3 zile $\pm$ 12 ore ²	0.3
Volum EP la 6 zile $\pm$ 24 ore ³	0.6

¹ – Calculat pentru 197 de pacienți; ² – Calculat pentru 123 de pacienți

³ – Calculat pentru 107 pacienți;

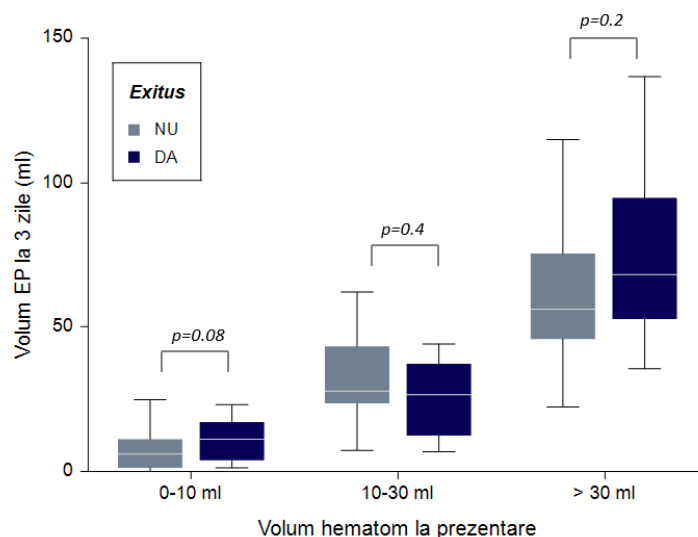


Figura 2. Volumul EP la 3 zile $\pm$ 12 ore în funcție de volumul inițial al hemoragiei cerebrale și prognosticul la externare

Rata de expansiune a EP la 3 zile $\pm$ 12 ore, la 6 zile $\pm$ 24 ore și la 10 zile $\pm$ 24 ore a fost calculată folosind ca referință tomografia computerizată de la prezentare. Mediana ratei de expansiune a EP la 3 zile $\pm$ 12 ore a fost de 0.30 ml/h în grupul pacienților care au decedat pe parcursul internării față de 0.09 ml/h în grupul pacienților care au supraviețuit ($p=0.0004$). O rata de expansiune a EP semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul internării, față de supraviețuitori, a fost constatată și la 6 zile $\pm$ 12 ore (0.2 ml/h vs. 0.07 ml/h, $p=0.0006$). În ceea ce privește rata de expansiune a EP la 10 zile $\pm$ 12 ore, rezultatele au arătat valori similare pentru pacienții care au decedat ulterior pe parcursul internării și pentru supraviețuitori (0.08 ml/h vs. 0.06 ml/h, $p=0.2$).

5. Discuții

Lucrarea de față a avut ca scop analiza acurateții factorilor clinici, biologici și imagistici de prognostic într-o populație de pacienți cu hemoragie cerebrală din România și identificarea unor potențiali biomarkeri care să faciliteze caracterizarea pacienților cu hemoragie cerebrală din punct de vedere al prognosticului funcțional. Rezultatele obținute pot contribui semnificativ la procesul de selecție a pacienților pentru diferite tipuri de terapii de fază acută a căror beneficiu concret este influențat de factori încă incomplet elucidați.

Mortalitatea pe parcursul spitalizării în lotul nostru de studiu a fost de 36.7%. 37.5% dintre pacienți au decedat pe parcursul primelor 72 de ore de spitalizare, 20% au decedat în intervalul 3 – 6 zile și 42.5% au decedat la peste 6 zile de la momentul admiterii în spital. Mortalitatea pe parcursul primelor zile de evoluție clinică este strâns relaționată cu volumul hemoragiei cerebrale iar studiile efectuate în diferite momente de timp de pe parcursul ultimilor 30 de ani dovedesc că rata de mortalitate a pacienților cu AVC hemoragice în primele 24 – 72 de ore de la debutul simptomatologiei a rămas relativ neschimbată de-a lungul timpului în ciuda îmbunătățirii mijloacelor de monitorizare și tratament de fază acută.

⁴ Procentele de mortalitate pe parcursul primelor 72 de ore de spitalizare mai mari în comparație cu aceste date din literatură care arată că unul din trei pacienți cu hemoragie cerebrală decedează în primele 30 de zile de la debut, se datorează cel mai probabil reticenței de a efectua craniectomie decompresivă în spitalul în care a fost efectuat studiul și măsurilor mai puțin performante de îngrijire în faza acută în comparație cu cele din sistemele medicale dezvoltate. ⁴

Prognosticul funcțional la externare a fost apreciat în acest studiu prin intermediul scorului Rankin modificat, scorurile mRS 0 – 2 fiind incluse în categoria prognosticului favorabil. 28.4% din pacienții din lotul de studiu au fost externați cu deficite neurologice ușoare care permiteau efectuarea activităților zilnice obișnuite, procent similar cu alte studii din literatură care arată că între 12% și 39% dintre pacienții cu hemoragie cerebrală sunt independenți funcțional la 30 de zile de la evenimentul cerebro-vascular acut. ⁵⁻⁷

La acest moment, cel mai larg folosit instrument de estimare a riscului de mortalitate la 30 de zile pentru pacienții cu hemoragie cerebrală este scorul ICH, ce include ca parametrii scorul Glasgow, volumul inițial al hemoragiei cerebrale, vârsta, localizarea supra sau infratentorială a hemoragiei cerebrale și efracția sangvină ventriculară. ² Rezultatele studiilor de implementare și validare ale acestui scor estimează un risc de deces pe parcursul primelor

30 de zile de evoluție clinică de 97% pentru scorul ICH de 5 puncte și 72% pentru scorul ICH de 4 puncte. Aceste rate de mortalitate mari asociate scorurilor ICH mari s-au menținut relativ neschimbate de-a lungul timpului, ceea ce, pe de o parte, confirmă valoarea predictivă excelentă a acestui scor iar pe de altă parte, reflectă lipsa unei terapii de fază acută pentru hemoragiile cerebrale severe, survenite la vârste înaintate, care să îmbunătățească semnificativ prognosticul.⁸ În lotul nostru de studiu, rata de mortalitate pentru pacienții cu scoruri ICH de 4 și 5 puncte a fost de 100% însă dat fiind numărul mic de pacienți cu astfel de scoruri (n=12), nu putem formula concluzii solide referitoare la mortalitatea asociată scorurilor ICH mari în lotul nostru de studiu. Se remarcă însă rata de mortalitate mai mare în studiul nostru față de ratele de mortalitate estimate de scorul ICH pentru scorurile ICH mici, astfel: pentru scorul ICH 0 puncte – rată de mortalitate în lotul nostru de studiu 5.8% versus rată de mortalitate estimată de scorul ICH 0%, pentru scorul ICH 1 punct – 27.3% versus 13%, pentru scorul ICH 2 puncte 59.5% versus 26% și pentru scorul ICH 3 puncte 90% față de 72%.² Aceste rate de mortalitate pentru pacienții cu scoruri ICH mici mult mai mari în studiul nostru în comparație cu ratele estimate de scorul ICH în populații de pacienți din țări cu sisteme de sănătate mai performante sunt cel mai probabil urmarea resurselor umane, materiale și științifice deficitare din spitalul în care au fost spitalizați pacienții din lotul de studiu și necesită o analiză suplimentară prin cercetarea cauzelor de deces pentru acești pacienți.

Mediana vârstei pacienților din lotul nostru de studiu care au decedat pe parcursul spitalizării a fost semnificativ mai mare ca a pacienților care au supraviețuit (71 ani vs. 67.5 ani). Într-o analiză a studiului INTERACT-2, care a inclus 2794 de pacienți cu hemoragie cerebrală, severitatea clinică inițială a crescut progresiv cu creșterea vârstei iar locația lobară a hemoragiei cerebrale, cu extensie intraventriculară secundară, a fost mai frecventă la pacienții mai vârstnici. Această analiză a demonstrat că pacienții cu hemoragie cerebrală cu vârste peste 75 de ani au un risc semnificativ mai mare de mortalitate și dizabilitate în comparație cu cei cu vârste sub 52 de ani (OR 4.3, 96% CI 3.1 – 6.1).⁹ În analiza noastră vârsta este un predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării.

Scorul Glasgow este un scor larg folosit atât în mediul prespitalicesc cât și în mediul spitalicesc pentru aprecierea prognosticului la pacienții cu leziuni cerebrale cu diferite etiologii. În lotul nostru de studiu, scorul Glasgow la momentul prezentării la spital a fost un predictor independent al decesului intraspitalicesc.

Scorul NIHSS este un scor implementat inițial pentru aprecierea severității accidentelor vasculare cerebrale ischemice, dovedindu-se în numeroasele studii efectuate pe parcursul ultimilor 25 de ani un important predictor al prognosticului și mortalității asociate acestui tip de accidente vasculare cerebrale.^{10,11} Utilizarea acestui scor pentru pacienții cu accidente vasculare cerebrale hemoragice este semnificativ mai restrânsă, studiile care să valideze utilitatea scorului Glasgow pentru pacienții cu hemoragie cerebrală fiind limitate. Date recente arată însă o performanță similară sau superioară a scorului NIHSS față de scorul GCS pentru predicția prognosticului la pacienții cu accidente vasculare cerebrale hemoragice.¹² Reticența de a folosi scorul NIHSS poate fi explicată atât prin familiaritatea mai mare a medicilor din secțiile de terapie intensivă, din sistemul de urgență și din secțiile de neurochirurgie cu scorul Glasgow față de scorul NIHSS, cât și prin influența majoră a alterării stării de conștiență, ce survine frecvent în contextul unor complicații ale hemoragiei cerebrale precum extensia hemoragiei sau efracția sangvină intraventriculară, asupra prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală. Poate fi astfel asumată o utilitate mai mare a scorului NIHSS pentru pacienții cu volume ale hematoamelor cerebrale mai mici, fără efracție ventriculară și fără efect de masă. Datele din literatură arată că pentru pacienții cu hemoragie cerebrală și scoruri NIHSS mai mari de 18 puncte mortalitatea la 30 de zile atinge 82%.¹³

Analiza valorii predictive a scorului NIHSS pentru decesul pe parcursul spitalizării în funcție de volumul inițial al hemoragiei cerebrale a arătat că scorul NIHSS se menține un predictor valoros al decesului indiferent de volumul inițial al hemoragiei cerebrale, însă are o valoare predictivă mai bună pentru pacienții cu hemoragii cerebrale cu volume < 10 ml. Rezultatele analizei statistice au arătat o specificitate de 100% pentru scorul NIHSS > 25 puncte ca predictor al decesului intraspitalicesc pentru pacienții cu un volum inițial al hemoragiei cerebrale > 30ml, însă acest rezultat trebuie interpretat cu precauție dat fiind numărul relativ mic de pacienți cu volume mari ale hemoragiei cerebrale incluși în acest studiu. În studiul de față scorul NIHSS a fost de asemenea semnificativ relaționat cu prognosticul la externare, valoarea prag de >6 puncte fiind asociată cu o sensibilitate de 90.1% și o specificitate de 75.8% pentru predicția unui prognostic nefavorabil la externare.

În studiul nostru, valoarea de predicție a decesului intraspitalicesc a fost similară pentru scorul NIHSS și scorul Glasgow (AUC 0.846 versus AUC 0.818, $p=0.3$), însă, similar unor date recente din literatură, valoarea de predicție a prognosticului nefavorabil la

externare a fost mai bună pentru scorul NIHSS în comparație cu scorul Glasgow (AUC 0.891 versus AUC 0.700, $p < 0.0001$).¹²

Numeroase cercetări efectuate până la acest moment au avut ca scop identificarea unor parametri biologici asociați cu prognosticul pacienților cu hemoragie cerebrală, cel mai larg studiat astfel de parametru fiind glicemia. În lotul nostru de studiu, valorile glicemiei la prezentare au fost semnificativ mai mari la pacienții care au decedat pe parcursul internării față de cei care au supraviețuit (valoare mediană 163 mg/dl versus 126 mg/dl, $p < 0.0001$). Valorile acestui parametru biologic au fost de asemenea semnificativ mai mari la pacienții externați cu scoruri mRS 3 – 6 față de cei externați cu scoruri mRS 0 – 2 (139.5 mg/dl vs. 121 mg/dl, $p = 0.01$). Glicemia la prezentare s-a menținut un predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării și după ajustarea rezultatului pentru toți parametrii scorului ICH. Într-o sub-analiză a studiului INTERACT-2, pacienții cu valori mari ale glicemiei pe parcursul primelor ore de evoluție clinică au fost mai frecvent de sex feminin, au avut mai frecvent diabet zaharat, valori mai mari ale tensiunii arteriale, hematoame cu localizare corticală, volume inițiale mai mari ale hemoragiei, severitate clinică mai mare și au dezvoltat mai frecvent expansiune intraventriculară a hemoragiei. Concluzia acestui studiu a fost că efectele hiperglicemiei la pacienții cu hemoragie cerebrale sunt consecința creșterii riscului de deteriorare neurologică acută, această ipoteză fiind susținută de constatarea că pacienții cu valori mari ale glicemiei la prezentare dezvoltă mai frecvent o expansiune semnificativă a hematomului și volume mai mari de edem cerebral perihemantic în comparație cu cei cu valori normale ale glicemiei.¹⁴

Pentru lotul nostru de studiu, valorile neutrofilelor, limfocitelor și raportul neutrofile – limfocite la momentul internării au fost mai mari la pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării față de pacienții care au supraviețuit însă niciunul dintre acești parametri nu și – a păstrat valoarea de predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării după ajustare pentru vârstă, volumul inițial al hemoragiei cerebrale și scorul Glasgow la prezentare.

Raportul neutrofile – limfocite calculat pe baza aspectului hemoleucogramei recoltate la 72 de ore de la momentul internării a avut de asemenea valori mai mari pentru pacienții care au supraviețuit primelor 72 de ore de evoluție clinică dar au decedat ulterior pe parcursul spitalizării față de pacienții care au fost externați în viață (10.7 versus 5.3, $p < 0.0001$). Acest raport și-a menținut valoarea de predictor independent al decesului

intraspitalicesc și după ajustarea rezultatului pentru vârstă, volumul inițial al hemoragiei cerebrale și scorului Glasgow la prezentare. Această discrepanță dintre valoarea prognostică a raportului neutrofile – limfocite la 3 zile față de valoarea prognostică a acestui raport la internare poate fi explicată prin timpul scurt între debutul hemoragiei cerebrale și recoltarea primelor probe de sânge în unitatea de primiri urgențe, timp care ar putea fi insuficient pentru a permite activarea neuro-imună și care reduce astfel utilitatea NLR la admisie ca predictor al mortalității.¹⁵ Având în vedere rezultatele obținute, costul redus și disponibilitatea hemogramei, folosirea raportului neutrofile - limfocite în dinamică reprezintă o modalitate utilă pentru aprecierea prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală și identificarea pacienților cu risc crescut de deces pe parcursul internării.^{16,17}

În lotul nostru de studiu, volumul median al hematomului cerebral la prezentare a fost de 10.6 ml iar 50% dintre pacienți au avut volume ale hemoragiei cerebrale cuprinse între 3.5 ml și 31 de ml. Această valoare mediană a volumului hematomului cerebral este similară cu cea din studiile randomizate mari care au analizat beneficiul unor terapii farmacologice, respectiv 13 ml în TICH-2, 11 ml în INTERACT2 și 10 ml în ATACH2.^{18–}
²⁰ Volumul hemoragiei cerebrale pentru pacienții din studiul nostru a fost semnificativ mai mare pentru pacienții care au decedat în comparație cu pacienții care au supraviețuit (valoare mediană 29.5 ml versus 5.3ml, $p < 0.0001$) iar această diferență și-a menținut semnificația statistică și după ajustare pentru ceilalți parametri ai scorului ICH. Volumul inițial al hematomului cerebral a fost de asemenea un predictor independent al prognosticului nefavorabil, în condițiile ajustării pentru celelalte componente ale scorului ICH (OR 1.13, 95% CI 1.07 – 1.2, $p < 0.0001$). Majoritatea studiilor din literatură au utilizat valoarea prag de 30 ml a volumului hematomului cerebral drept predictor cert al unui prognostic nefavorabil.²¹ În studiul nostru, mortalitatea pe parcursul spitalizării a fost de 71.7% pentru pacienții cu volume inițiale ale hemoragiei cerebrale mai mari de 30 de ml, însă valoarea prag ce a orientat cel mai echilibrat asupra șanselor de deces pe parcursul spitalizării a fost de 7.1 ml (sensibilitate 85.7%, specificitate 58.6%, AUC 0.799, $p < 0.001$). Pentru un lot de pacienți cu caracteristici similare cu cele ale pacienților din lotul nostru de studiu, valoarea prag de 30 ml a volumului hemoragiei cerebrale pentru a prezice decesul intraspitalicesc are o sensibilitate de 49.4% și o specificitate de 89.5%, corespunzătoare unei valori predictive pozitive de numai 71%. În consecință, utilizarea acestei valori prag ca unic criteriu de selecție a pacienților ce ar putea beneficia de anumite terapii de fază acută în diferite studii intervenționale poate sta la baza unor rezultate fals negative printr-un “bias” de selecție.

În studiul nostru, volumului absolut al EP a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării față de pacienții care au supraviețuit, atât la prezentare, cât și la 3 zile $\pm$ 12 ore și la 6 zile $\pm$ 24 ore de la debut. Totuși, atunci când aceste rezultate au fost ajustate pentru volumul inițial al hemoragiei cerebrale, volumul absolut al edemului perihematic nu s-a dovedit a fi un predictor independent al decesului intraspitalicesc pentru niciunul dintre momentele evolutive analizate. Volumul edemului perihematic a fost de asemenea semnificativ mai mare pentru pacienții externați cu scoruri mRS 3 – 6 în comparație cu cei externați cu scoruri mRS 0 – 2 pentru în toate momentele de analiză iar volumul absolut al edemului perihematic la prezentare s-a dovedit a fi un predictor independent al unui prognostic nefavorabil după ajustare pentru volumul inițial al hemoragiei cerebrale (OR 0.91; 95% CI 0.85 – 0.98, $p=0.01$). Astfel, fiecare mililitru în plus pentru edemul perihematic inițial duce la scăderea șanselor unui prognostic favorabil cu 9%.

Edemul cerebral perihematic reprezintă o țintă atractivă pentru multiple terapii ce vizează îmbunătățirea prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală.²² Conform observațiilor din literatură, edemul perihematic începe să se dezvolte încă din primele ore de evoluție clinică, atinge un maxim la 3 – 6 zile de la debut, apoi are o evoluție variabilă în funcție de severitatea leziunilor cerebrale secundare asociate.²³ Totuși, relația dintre edemul perihematic și prognosticul pacienților cu hemoragie cerebrală este puțin studiată, iar cele câteva studii care au raportat o asociere semnificativă între volumul edemului perihematic sau rata de dezvoltare a edemului perihematic și prognosticul pacienților cu hemoragie cerebrală au utilizat metode statistice complicate, ce au inclus diferite artificii de calcul sau nu au inclus în modelele statistice predictorii clinici de prognostic.²⁴

În studiul nostru, volumului absolut al EP a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării față de pacienții care au supraviețuit, atât la prezentare, cât și la 3 zile $\pm$ 12 ore și la 6 zile $\pm$ 24 ore de la debut. Totuși, atunci când aceste rezultate au fost ajustate pentru volumul inițial al hemoragiei cerebrale, volumul absolut al edemului perihematic nu s-a dovedit a fi un predictor independent al decesului intraspitalicesc pentru niciunul dintre momentele evolutive analizate. Volumul edemului perihematic a fost de asemenea semnificativ mai mare pentru pacienții externați cu scoruri mRS 3 – 6 în comparație cu cei externați cu scoruri mRS 0 – 2 pentru în toate momentele de analiză iar volumul absolut al edemului perihematic la prezentare s-a dovedit a fi un predictor independent al unui prognostic nefavorabil după ajustare pentru volumul inițial al

hemoragiei cerebrale (OR 0.91; 95% CI 0.85 – 0.98, $p=0.01$). Astfel, fiecare mililitru în plus pentru edemul perihematic inițial duce la scăderea șanselor unui prognostic favorabil cu 9%.

Întrucât diferite studii efectuate până la acest moment au sugerat că uneori edemul cerebral perihematic poate avea un volum disproporționat de mare față de volumul hemoragiei cerebrale am analizat în cadrul studiului edemul perihematic relativ, definit ca raportul între volumul absolut al edemului perihematic și volumul hemoragiei cerebrale. Mediana valorii edemului perihematic relativ a fost de 0.6 la momentul prezentării la spital, 1.7 la 3 zile $\pm$ 12 ore de la examinarea inițială, 2.5 la 6 zile $\pm$ 24 ore de la examinarea inițială și 4.9 la 10 zile $\pm$ 24 ore. Analizând relația dintre acest raport și decesul pe parcursul spitalizării, am constatat că mediana edemului perihematic relativ la prezentare a fost similară pentru pacienții care au decedat și pentru cei care au supraviețuit (0.5 versus 0.6, $p=0.2$). Mediana edemului perihematic la 3 zile și 6 zile de la examinarea inițială a fost însă semnificativ mai mare pentru pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării în comparație cu cei care au supraviețuit. Totuși, atunci când am analizat aceste diferențe în asocieri cu volumul inițial al hemoragiei cerebrale, volumul perihematic relativ nu s-a menținut un predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării pentru niciunul din cele 2 momente evolutive analizate. Rezultatele obținute în studiul nostru sunt parțial superpozabile cu cele obținute de Gebel și colaboratorii care au constatat că edemul perihematic relativ la prezentare nu este un predictor independent al decesului dar este un predictor independent al prognosticului funcțional.²⁵ În lotul nostru de studiu nu au existat diferențe semnificative între volumul edemului perihematic pentru pacienții externați cu scoruri mRS 3 – 6 față de cei externați cu scoruri mRS 0 – 2. Această diferență a rezultatelor poate avea numeroase explicații ce includ atât tehnici diferite de măsurare a edemului perihematic, cât și caracteristici diferite ale populației de pacienți.

Un alt parametru prin care am apreciat impactul edemului cerebral asupra prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală din lotul de studiu a fost rata de dezvoltare a edemului cerebral la 3 zile $\pm$ 12 ore și la 6 zile $\pm$ 24 de ore. Această analiză a avut la bază asumția că o rată mai mare de dezvoltare a edemului cerebral este asociată cu un risc mai mare de deces intraspitalicesc.²⁴ Mediana ratei de expansiune a edemului perihematic la 3 zile $\pm$ 12 ore a fost de 0.3 ml/h în grupul pacienților care au decedat pe parcursul internării față de 0.09 ml/h în grupul pacienților care au supraviețuit ($p=0.0004$). O rată de expansiune a edemului perihematic semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul internării, față de supraviețuitori, a fost constatată și la 6 zile $\pm$ 12 ore (0.2 ml/h vs. 0.07 ml/h, $p=0.0006$),

dar nu și la 10 zile $\pm$ 12 ore (0.08 ml/h vs. 0.06 ml/h, $p=0.2$). Atunci când am analizat aceste diferențe în asociere cu volumul inițial al hemoragiei cerebrale, am constatat însă că rata de dezvoltare a edemului perihemantic la 3 zile și la 6 zile de evoluție clinică nu este un predictor independent al decesului, asocierea dintre cele două variabile fiind justificată de faptul că pacienții cu volume mai mari ale hemoragiei cerebrale au rate mai mari de dezvoltare a edemului cerebral. În consecință, pentru a obține rezultate solide referitoare la impactul ratei de dezvoltare a edemului cerebral perihemantic asupra evoluției clinice a pacienților cu hemoragie cerebrală vor fi necesare populații mari de studiu, cu volume relativ omogene ale hemoragiei cerebrale și caracteristici clinice similare.

6. Limitele studiului

- Studiul de față a avut mai multe limite, relaționate în principal cu tipul studiului și metodologia utilizată.
- Lotul de studiu nu a inclus pacienții cu volume foarte mari ale hemoragiei cerebrale a căror șansă de supraviețuire peste 24 de ore era foarte redusă, deoarece evaluarea imagistică în momentele evolutive prestabilite nu ar fi putut fi aplicată acestor pacienți. Excluderea acestei categorii de pacienți din studiu a avut însă ca rezultat un volum median mai mic al hemoragiei în lotul de studiu și o rată de mortalitate mai mică în comparație cu cea observată pentru pacienții cu hemoragie cerebrală spitalizați în unitatea medicală în care a fost efectuat studiul.
- Prognosticul funcțional al pacienților din lotul de studiu a fost apreciat prin intermediul scorului Rankin modificat calculat la momentul externării și nu la 3 luni de la debutul hemoragiei cerebrale. Dat fiind că la un procent mic dar semnificativ de pacienți starea clinică neurologică se poate îmbunătăți prin tratament de recuperare medicală în acest interval de timp, analiza scorului Rankin modificat la 3 luni reflectă probabil mai bine prognosticul acestor pacienți pe termen mediu și lung. Performanțele scăzute ale modelelor de analiză multivariată din studiul de față ar putea fi justificate de această limită metodologică.
- Examinarea prin tomografie computerizată cerebrală nu a fost posibilă în toate intervalele de timp pre-stabilite pentru toți pacienții din lotul de studiu care au supraviețuit până la momentul respectiv. Această limitare a dus la micșorarea lotului de pacienți utilizat pentru analiza anumitor caracteristici clinice, biologice și imagistice și scăderea numărului de variabile independente potențial a fi utilizate în modelele statistice de analiză multivariată.

7. Concluzii și Contribuții personale

- Studiul de față este unul dintre puținele studii care a evaluat acuratețea factorilor clinici, biologici și imagistici de prognostic într-o populație de pacienți cu hemoragie cerebrală din România. De asemenea, este unul dintre puținele studii din literatură care a analizat semnificația clinică a edemului cerebral perihematic într-o populație de pacienți urmărită imagistic timp de zece zile.
- Mediana vârstei populației de 218 pacienți cu hemoragie cerebrală incluși în acest studiu a fost de 69 de ani, semnificativ mai mică față de cea a altor populații de pacienți cu hemoragie cerebrală din țările dezvoltate.
- Mortalitatea pe parcursul spitalizării a fost de 36.7%. 37.5% dintre pacienți au decedat pe parcursul primelor 72 de ore de spitalizare, 20% au decedat în intervalul 3 – 6 zile și 42.5% au decedat la peste 6 zile de la momentul admisiei în spital. 71.6% dintre pacienți au avut un prognostic nefavorabil la externare.
- Rata de mortalitate pentru pacienții cu hemoragie cerebrală și scoruri ICH mici din lotul nostru de studiu a fost de cel puțin două ori mai mare față de rata de mortalitate estimată de scorul ICH.
- Vârsta și severitatea clinică inițială a hemoragiei cerebrale au fost principalii factori clinici de prognostic pentru decesul pe parcursul spitalizării în lotul nostru de studiu.
- Într-o populație de pacienți cu hemoragie cerebrală cu caracteristici similare celor din studiul nostru, fiecare 10 ani de creștere a vârstei duc la creșterea șanselor de deces intraspitalicesc de 11.7 ori iar valoarea prag de 78 de ani orientează cel mai echilibrat asupra șanselor de deces pe parcursul spitalizării.
- Principalii factori clinici asociați cu decesul pe parcursul spitalizării în studiul nostru au fost vârsta și severitatea clinică inițială a hemoragiei cerebrale.
- Scorurile Glasgow și NIHSS au avut valori similare de predicție a decesului intraspitalicesc pentru pacienții cu hemoragie cerebrală, însă scorul NIHSS a fost superior scorului Glasgow pentru predicția prognosticului nefavorabil.
- Principalii predictorii biologici de prognostic, dintre cei analizați în acest studiu, au fost glicemia la prezentare și raportul neutrofile – limfocite la 72 de ore de la prezentare.
- Pentru un lot de pacienți cu caracteristici similare cu cele ale grupului nostru de studiu, creșterea glicemiei cu 10 mg/dl duce la creșterea șansei de deces intraspitalicesc cu 8.3% iar valoarea prag a glicemiei la prezentare de 144 mg/dl orientează cel mai echilibrat asupra șanselor de deces în primele zile de evoluție clinică.

- O valoare > 6.3 a raportului neutrofile – limfocite la 3 zile de la internare a prezis cu sensibilitate de 82.4% și o specificitate de 75.9% decesul pe parcursul spitalizării.
- Volumul hematomului cerebral este un predictor important al prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală. În studiul nostru, fiecare mililitru de creștere a volumului hematomului cerebral a crescut șansa de deces pe parcursul spitalizării cu 4.8% iar valoarea prag a volumului hemoragiei cerebrale ce a orientat cel mai echilibrat asupra șanselor de deces pe parcursul spitalizării a fost de 7.1 ml.
- Forma neregulată a hematomului cerebral și neomogenitatea densității sangvine, definite în conformitate cu criteriile Barras, sunt predictorii independenți ai decesului pe parcursul spitalizării.
- Densitatea absolută a hematomului cerebral la prezentare nu este un predictor independent al prognosticului, însă densitatea hematomului cerebral la 3 zile de la examinarea imagistică inițială este semnificativ asociată cu decesul pe parcursul spitalizării, fiecare creștere cu o unitate Hounsfield a densității crescând șansa de deces intraspitalicesc cu 20%.
- Semnele imagistice non-contrast asociate cu riscul de expansiune a hematomului cerebral au fost mai frecvente la pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării dar nu au reprezentat predictorii independenți ai decesului.
- Volumul absolut al edemului cerebral perihematic a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării față de pacienții care au supraviețuit, atât la prezentare, cât și la 3 zile $\pm$ 12 ore și la 6 zile $\pm$ 24 ore de la debut, însă nu a fost un predictor independent al decesului intraspitalicesc.
- Volumul absolut al edemului perihematic la prezentare s-a dovedit un predictor independent al prognosticului nefavorabil după ajustare pentru volumul inițial al hemoragiei cerebrale. Fiecare mililitru în plus pentru edemul perihematic inițial a dus la scăderea șanselor unui prognostic favorabil cu 9%.
- Edemul perihematic relativ a avut valori mediane de 0.6 la momentul prezentării la spital, 1.7 la 3 zile $\pm$ 12 ore de la examinarea inițială, 2.5 la 6 zile $\pm$ 24 ore de la examinarea inițială și 4.9 la 10 zile $\pm$ 24 ore. Edemul perihematic relativ nu a fost un predictor independent al decesului pe parcursul spitalizării.
- Mediana ratei de expansiune a edemului perihematic la 3 zile $\pm$ 12 ore a fost de 0.30 ml/h în grupul pacienților care au decedat pe parcursul internării față de 0.09 ml/h în grupul pacienților care au supraviețuit, însă nu a fost un predictor independent al prognosticului pacienților cu hemoragie cerebrală.

- Rezultatele obținute în studiul de față pot contribui semnificativ la procesul de selecție a pacienților cu hemoragie cerebrală pentru diferite tipuri de terapii de fază acută a căror beneficiu concret este influențat de factori încă incomplet elucidați.

Bibliografie selectivă

1. Atte M, Daniel S, Jukka P, et al. SMASH-U. *Stroke* 2012; 43: 2592–2597.
2. Claude HJ, C. BD, Lavrentios B, et al. The ICH Score . *Stroke* 2001; 32: 891–897.
3. D. BC, M. TB, Soren C, et al. Density and Shape as CT Predictors of Intracerebral Hemorrhage Growth. *Stroke* 2009; 40: 1325–1331.
4. Béjot Y, Grelat M, Delpont B, et al. Temporal trends in early case-fatality rates in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017; 88: 985 LP – 990.
5. Flemming KD, Wijdicks EFM, Li H. Can We Predict Poor Outcome at Presentation in Patients with Lobar Hemorrhage? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 183–189.
6. Safatli DA, Günther A, Schlattmann P, et al. Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol Int* 2016; 7: S510–S517.
7. van Asch CJJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167–176.
8. Rodríguez-Fernández S, Castillo-Lorente E, Guerrero-Lopez F, et al. Validation of the ICH score in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage admitted to the intensive care unit in Southern Spain. *BMJ Open* 2018; 8: e021719.
9. Rådholm K, Arima H, Lindley RI, et al. Older age is a strong predictor for poor outcome in intracerebral haemorrhage: the INTERACT2 study. *Age Ageing* 2015; 44: 422–427.
10. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935.
11. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731.
12. Mahdy ME, Ghonimi NA, Elserafy TS, et al. The NIHSS score can predict the outcome of patients with primary intracerebral hemorrhage. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2019; 55: 21.
13. Bae C, Andrefsky JC, DeGeorgia MA. NIHSS predicts outcome better than GCS in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 32: 356.
14. Saxena A, Anderson CS, Wang X, et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2016; 47: 682–688.
15. Radu RA, Terecoasă EO, Tiu C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Medicina* ; 57.
16. Wang F, Hu S, Ding Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and 30-Day Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 182–187.

17. Wang F, Xu F, Quan Y, et al. Early increase of neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts 30-day mortality in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25: 30–35.
18. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2021; 2107–2115.
19. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–2365.
20. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033–1043.
21. Al-Shahi Salman R, Frantzas J, Lee RJ, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018; 17: 885–894.
22. Chen Y, Chen S, Chang J, et al. Perihematoma Edema After Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances. *Frontiers in Immunology* ; 12
23. Enzmann DR, Britt RH, Lyons BE, et al. Natural history of experimental intracerebral hemorrhage: sonography, computed tomography and neuropathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1981; 2: 517–526.
24. Urdy S, Beslow LA, Dai F, et al. Rate of Perihematoma Edema Expansion Predicts Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*; 44
25. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, et al. Relative Edema Volume Is a Predictor of Outcome in Patients With Hyperacute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2636–2641.

Lista lucrărilor publicate

1. Radu RA, Terecoasa EO, Tiu C, Ghita C, Purcaru LI, Marinescu AN, Bajenaru OA. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Intracerebral Hemorrhage - A Feasibility Study on Romanian Patients. *J Med Life*. 2020 Apr-Jun;13(2):125-131. doi: 10.25122/jml-2020-0042. PMID: 32742502; PMCID: PMC7378341.

<https://medandlife.org/all-issues/2020/issue-2-2020/original-article-issue-2-2020/clinical-characteristics-and-outcomes-of-patients-with-intracerebral-hemorrhage-a-feasibility-study-on-romanian-patients/>

2. Radu RA, Terecoasă EO, Tiu C, Ghiță C, Nicula AI, Marinescu AN, Popescu BO. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 15;57(6):622. doi: 10.3390/medicina57060622. PMID: 34203600; PMCID: PMC8232097.

<https://www.mdpi.com/1648-9144/57/6/622>