

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT IX – SURGERY I**

POPA DAIAN-IONEL



PhD THESIS

**THE MANAGEMENT OF ACUTE STROKE IN THE EMERGENCY
DEPARTMENT: EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE CODE
STROKE ALERT SYSTEM BIOMARKER INTEGRATION, AND ITS
IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES**

Scientific coordinator:

**PROFESSOR HABIL MEDERLE OVIDIU ALEXANDRU, MD,
PhD**

Timișoara

2025

INTRODUCTION

Stroke represents a significant neurological emergency and ranks among the foremost causes of mortality and long-term disability worldwide. More than 15 million people suffer a stroke each year. About one-third of survivors are left with permanent disabilities, leading to considerable personal, social, and financial challenges. Timely intervention during the therapeutic window is essential to preserve the ischemic penumbra, increase survival rates, and reduce long-term disability. “Time is brain,” as nearly 1.9 million neurons are lost every minute if a stroke is left untreated.

Ischemic stroke is the most common form of acute stroke, accounting for approximately 85-87% of cases. Most often, it results from arterial blockage due to thrombosis or embolism. Hemorrhagic stroke also occurs when a blood vessel ruptures, which in turn leads to bleeding into the brain tissue. It is imperative to distinguish between the two. In the case of ischemic stroke, intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy can be interventions, but are contraindicated in hemorrhagic situations.

It is in Europe, including Romania, where the population is aging and maintains cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, and atrial fibrillation, that the prevalence of stroke continues increasing. Though improvements have evolved from the national stroke programs, thrombolysis rates are not up to the mark in Romania.

The best coordination framework that can lead to success in managing acute stroke is what has been coined as the “Stroke Chain of Survival.” It involves eight critical steps from symptom recognition and EMS activation through rapid diagnosis, reperfusion therapy, and post-procedural care. The prehospital Emergency Medical Services role is essential in early stroke detection using the FAST and FAST-ED scales and in prehospital stabilization of the patient. It is reinforced by standardized activation protocols for the “Stroke Code” upon arrival in the emergency department, leading to a rapid CT scan and neurological assessment to reduce delays in treatment.

The guidelines established by the American Heart Association, the European Stroke Organization, specify precise time-based performance objectives that hospitals

are required to achieve for optimal patient outcomes: a physician's evaluation must occur within 10 minutes of a patient's arrival, neuroimaging should commence within 25 minutes, the interpretation of scanned results must be completed within 45 minutes, and thrombolysis must be administered in less than 60 minutes. Compliance with these criteria increases the chance of favorable functional recovery, especially when door-to-needle times are reduced to less than 30 minutes.

Non-contrast CT has been and will remain the gold standard for distinguishing the type of stroke for the time being. At the same time, CT angiography and CT perfusion can be necessary in determining large vessel occlusion that qualifies for mechanical thrombectomy. The NIHSS quantifies stroke severity, predicts outcomes, and informs therapeutic choices. Furthermore, the ASPECTS score facilitates a rapid topographical assessment of ischemic damage.

With the advancement of technology, personalized medicine is turning to blood biomarkers, offering a promising diagnostic aid for the future.

Glial fibrillary acidic protein (GFAP), specific to astrocytic damage, increases swiftly in cases of intracerebral hemorrhage and demonstrates high diagnostic precision in differentiating between hemorrhagic and ischemic strokes. The neuronal injury marker UCH-L1 may be a complementary tool to GFAP in identifying ischemic pathology. Research indicates that integrating GFAP, UCH-L1, and prehospital clinical assessments enhances the differentiation between types of strokes and improves the accuracy of early triage, especially in hospitals lacking specialized stroke units or in resource-constrained environments.

New protocols have extended the time to mechanical thrombectomy to 24 hours in some cases, revolutionizing the management of ischemic stroke. Multidisciplinary teams and well-established protocols optimize reperfusion. Moreover, patient oxygenation and maintenance of blood pressure and glycemic levels significantly improve neurological outcomes.

The COVID-19 pandemic has brought multiple challenges, such as reducing emergency department presentations and postponing presentations for stroke, leading to drastic prognoses for patients. Recent studies show that prolonged COVID-19 can affect presentation, recovery, and mortality rates in cases of stroke, highlighting the need for thorough clinical assessments during the triage process.

We can increase patients' quality of life by continuously improving emergency departments, neurology departments, and stroke units. Public health awareness/health education programs are also crucial. In the end, thorough, swift, and evidence-based management of strokes in emergency departments is the fundamental approach to alleviating the global impact of cerebrovascular diseases.

AIM OF STUDIES

The aim of the first study, **“Code Stroke Alert: Focus on Emergency Department Time Targets and Impact on Door-to-Needle Time across Day and Night Shifts,”** was to analyze Emergency Department time targets and their impact on Door-to-Needle time in the county’s largest hospital, which has a specialist team ready to respond to a “code stroke alert.” We also aimed to analyze the impact of various factors and the management time for acute stroke in the ED on the rate of intravenous rt-PA administration.

The second study of this PhD thesis was **“Evaluating Thrombolysis Rates and Emergency Department Time Targets in Acute Ischemic Stroke: Need for Personalized Medicine”**. Our study aimed to assess how the archiving of emergency department time targets, derived from standard protocols and patient-related risk factors, influences the rate of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke (AIS) within the therapeutic window of 4.5 hours from symptom onset.

The following research topic in this PhD thesis is **“Performance of GFAP and UCH-L1 for Early Acute Stroke Diagnosis in the Emergency Department.”** The current investigation aimed to assess the diagnostic performance (sensitivity, specificity, predictive values, and accuracy) of these biomarkers in discriminating between stroke and non-stroke presentations, as well as between hemorrhagic and ischemic subtypes, within a clearly defined early time window (within 4.5 h of symptom onset).

The last research included in this doctoral degree is **“Long COVID and Acute Stroke in the Emergency Department: An Analysis of Presentation, Reperfusion Treatment, and Early Outcomes.”** The objective of this study was to evaluate the clinical features, management strategies, and outcomes of patients who present with acute stroke in an Emergency Department that does not have neurologists or a specialized stroke unit, particularly emphasizing individuals with a history of long COVID.

MATERIAL AND METHODS

This thesis comprises four studies carried out in the Emergency Departments from 2020 to 2025. Patients who were suspected of having an acute stroke and activated a Code Stroke Alert were enrolled consecutively. The clinical evaluation encompassed a neurological assessment (NIHSS), blood tests, ECG, and brain CT (\pm CTA). Inclusion criteria were adults (≥ 18 years) presenting within 4.5 hours of symptom onset, while those excluded from the study included individuals with intracranial hemorrhage, stroke mimics, tumors, incomplete data, or those arriving later than the specified time frame.

Studies 1 and 2 examined the efficiency of emergency workflows and thrombolysis rates, and they also compared day and night shifts. Study 3 evaluated the diagnostic value of GFAP and UCH-L1 biomarkers upon arrival at the emergency department. In Study 4, a retrospective comparison was conducted between ischemic stroke patients with Long COVID and those without, focusing on their presentation and early outcomes.

All data were examined employing conventional statistical techniques, with a significance level set at $p < 0.05$. Ethical approval was secured, and informed consent was gathered as necessary.

RESULTS

Code Stroke Alert: Focus on Emergency Department Time Targets and Impact on Door-to-Needle Time across Day and Night Shifts

Two hundred fifty-eight patients who were presumed eligible for IV thrombolysis and who presented to the emergency department with a presumptive diagnosis of stroke comprised the final sample. Patients presenting during the day shift in the Emergency Department numbered 178, and those presenting during the night shift numbered 80. Reduced patient height values in the day shift group ($p = 0.004$) and reduced hemoglobin levels in the day shift group ($p < 0.001$) were noted as statistically significant changes. Increased INR values in the night shift group ($p = 0.039$), and increased prothrombin time in the night shift group ($p < 0.001$) were also noted.

Time measurements from onset to ED door, door to physician (for both emergency medicine and neurology specialists), door to blood test, door to CT scan, door to CT results, and door to needle were compared in both groups, which are basically the so-called "day shift" and "night shift" groups. This was not significantly different between all groups. For the day shift, the door-to-CT time was 19 minutes and CT results received at 39 minutes; for the night shift, this was 21 minutes and results at 40 minutes. According to the Shapiro–Wilk test, all groups were normally distributed, and based on an unpaired t-test, there is a statistically significant difference between the two groups in terms of these times ($p = 0.037$ and $p = 0.02$, respectively). No difference was found between shifts regarding the mode of arrival at ED by EMS or walk-in.

A logistic regression model with door-to-needle time in minutes as the dependent variable indicated that onset-to-ED time ($p < 0.001$) and door-to-physician time (for emergency medicine physicians specifically) ($p = 0.021$) are predictors for thrombolysis administration. As these two time intervals decrease, the likelihood of performing thrombolysis increases significantly. There is also a statistically significant direct but weak relationship between door-to-needle time and door-to-CT results in minutes, evidenced by $p = 0.010$ and $r = 0.377$.

Evaluating Thrombolysis Rates and Emergency Department Time Targets in Acute Ischemic Stroke: Need for Personalized Medicine

The final sample comprised 258 patients diagnosed with acute stroke, of whom 212 patients (82.17%) did not undergo IV thrombolysis, while only 46 patients (17.83%) received the treatment. Upon dividing the cohort into two subgroups, the results about IV thrombolysis were as follows. Regarding gender distribution in our study, 23 (50%) of the patients who received thrombolysis were male, in contrast to 119 (56.1%) of those who did not receive the treatment; however, these differences were not statistically significant (Chi2 test, $p = 0.449$). Patients who underwent IV thrombolysis were found to be statistically significantly older ($p < 0.001$), and they exhibited lower height and weight measurements ($p < 0.001$ for both) as well as a reduced Glasgow Coma Scale (GCS) score (9 ± 4.94 vs. 13.85 ± 2.41 , $p < 0.001$).

There was no statistically significant difference between groups for platelet count ($p = 0.944$), blood glucose ($p = 0.359$), and INR ($p = 0.672$). Lower hemoglobin values ($p = 0.007$), partial thromboplastin time ($p = 0.020$), and prothrombin time were recorded from patients who had IV thrombolysis.

At 24 hours, in those patients who had not undergone IV thrombolysis, ASPECTS were significantly lower. There was no statistically significant difference between groups at admission for ASPECTS (Mann–Whitney test, $p = 0.002$ and $p = 0.901$, respectively). Furthermore, the NIHSS values at admission, as well as at 1 hour, 2 hours, and 24 hours, did not exhibit statistically significant differences between the groups (Mann–Whitney test, $p = 0.654$, $p = 0.861$, $p = 0.889$, and $p = 0.649$, respectively).

The assessment of time targets within the emergency department concerning the management of AIS patients indicated that the door-to-physician (neurologist) times were 7 minutes (IQR, 5–10 minutes) for patients who did not undergo IV thrombolysis, while those who did experienced a time of 8 minutes (IQR, 5–9 minutes). This time variation was statistically insignificant concerning IV thrombolysis status ($p = 0.786$). In contrast, all other measured time intervals exhibited significant differences among the groups under study.

Performance of GFAP and UCH-L1 for Early Acute Stroke Diagnosis in the Emergency Department

The study involved a total of 85 participants, comprising 69 individuals diagnosed with acute stroke (identified as the stroke group) and 16 individuals exhibiting stroke mimics (designated as the without-stroke group). Among the acute stroke patients, brain CT imaging indicated that 37 individuals were diagnosed with acute ischemic stroke, while 32 were classified as having hemorrhagic stroke. The baseline characteristics of these participants included age, sex, residence, mode and time of arrival, as well as systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), Glasgow Coma Scale (GCS) scores, and neurological deficits categorized according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

The analyses revealed no statistically significant differences between the groups concerning hemoglobin ($p = 0.053$), platelet count ($p = 0.727$), blood glucose ($p = 0.430$), INR ($p = 0.213$), prothrombin time ($p = 0.187$), or partial thromboplastin time ($p = 0.135$). However, significant differences were noted in the evaluations of GFAP (142.91 ± 102.19 pg/mL compared to 37.76 ± 19.92 pg/mL, $p < 0.001$) and UCH-L1 (1307.68 ± 967.54 pg/mL compared to 189.81 ± 92.69 pg/mL, $p < 0.001$). Also, there was no statistically significant difference in the symptoms with which patients presented to the emergency department between the groups, and no notable difference in comorbidities between the groups.

Fisher's chi-squared test could not establish any differences between the two groups, ischemic stroke and hemorrhagic stroke, regarding comorbidities. The negative predictive value (NPV) was significantly low, implying that there might be a high prevalence of positive cases (patients with stroke) in the sample.

Although UCH-L1 demonstrates exceptional sensitivity and specificity, its NPV is influenced by the distribution of cases (a higher number of strokes compared to those without). UCH-L1 offers excellent sensitivity and NPV for identifying hemorrhagic stroke; however, its positive predictive value (PPV) remains slightly under 90%, accompanied by a relatively broad confidence interval. Power calculations were conducted to evaluate the adequacy of the sample size.

Long COVID and Acute Stroke in the Emergency Department: An Analysis of Presentation, Reperfusion Treatment, and Early Outcomes

A total of 132 patients with strokes were included in the study; 26 were determined to have Long COVID, and 106 did not have it. No statistical significance between the Long COVID group and the No Long COVID group for age (68.27 ± 12.82 years vs. 67.83 ± 13.19 years, $p=0.922$), systolic blood pressure (147.89 ± 17.46 mmHg vs. 152.35 ± 21.27 mmHg, $p=0.311$), and diastolic blood pressure (79.23 ± 15.34 mmHg vs. 80.17 ± 13.68 mmHg, $p = 0.944$)

The gender distribution is also comparable between the two groups, with females constituting 57.7% of the Long COVID group and 43.4% of the No Long COVID group ($p = 0.272$). The mode of arrival (Emergency Medical Services (EMS) vs. private car) and the time of presentation (day vs. night shift) were similar between groups, with p -values of 0.770 and 1.000, respectively. As assessed by the NIHSS at admission and 24 hours post-admission, stroke severity does not reveal statistically significant differences between groups. While NIHSS scores were numerically greater in the Long COVID group at each assessment point, these differences did not reach statistical significance (e.g., NIHSS at admission: 13.62 ± 4.3 vs. 12.11 ± 5.24 , $p = 0.162$).

The baseline distribution of NIHSS severity categories did not exhibit significant differences ($p = 0.215$). Additionally, there were no statistically significant variations between the groups concerning stroke etiologies as classified by TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ($p = 0.400$). Cardioembolism emerged as the leading subtype in both cohorts (34.6% vs. 33.0%). There was more large-artery atherosclerosis in the Long COVID cohort, and small-vessel occlusion was less frequent than in the

comparison group. Still, neither difference attained statistical significance (19.2% vs. 7.5%, 7.7% vs. 16%, respectively).

A review of medical history and risk factors showed that for most variables, there was no significant difference between stroke patients who had Long COVID (n = 26) and those who did not (n = 106).

The rates of hypertension were nearly the same in both cohorts (69.2% versus 69.8%, $p = 1.000$), as were the occurrences of diabetes mellitus (46.2% versus 36.8%, $p = 0.380$), atrial fibrillation (23.1% versus 13.2%, $p = 0.581$), dyslipidemia (42.3% versus 35.8%, $p = 0.651$), and prior stroke history (7.7% versus 8.5%, $p = 1.000$).

Likewise, alcohol consumption levels were similar across the two groups (23.1% versus 18.9%, $p = 0.593$). In contrast, smoking was significantly less prevalent among patients with Long COVID (3.8%) compared to those without Long COVID (22.6%) ($p = 0.027$), which may suggest a potential inverse relationship between smoking and Long COVID within this stroke population. These findings should be interpreted cautiously due to the subgroups' small sizes. Concerning neurological symptoms at the time of presentation, most characteristics were comparable between the groups. Other symptoms—including hemiparesis, aphasia, dysarthria, sudden vision disturbances, and loss of consciousness—did not show significant differences between the groups (all $p > 0.19$).

No statistically significant difference was observed between the reperfusion treatments administered. Most patients in both groups did not undergo acute reperfusion therapy, with 61.5% from the Long COVID group and 70.8% from the No Long COVID group. A very minimal number of patients received intravenous thrombolysis. In the Long COVID group, it was 7.7%, while in the No Long COVID group, it amounted to 13.2%. Mechanical thrombectomy was more frequently done in the Long COVID group at 30.8% compared to only 16.0% in the No Long COVID group, but this difference did not attain statistical significance.

Clinical outcomes for both groups are broadly comparable, as most patients eventually get discharged, leading to a 92.3% discharge rate in the Long COVID group and 90.1% in the No Long COVID group ($p = 1.000$).

Mean \pm SD days of hospitalization for both groups were almost equal (8.27 \pm 2.24 vs 8.38 \pm 2.73, $p=0.956$). Hemorrhagic transformation was more common in the Long COVID group at 26.9% compared to the other group, which was only 14.2%. However, this finding was not statistically significant ($p=0.143$).

In the 14-day follow-up, both groups' survival was more than 75%. The survival curves were very closely matched, indicating that there probably would not be any

difference in short-term survival between Long COVID-19 and non-long COVID-19 stroke patients.

CONCLUSIONS

This study highlights key operational and clinical factors influencing the management of acute ischemic stroke (AIS) in the emergency department. It has been noted that increased door-to-CT and door-to-physician times will escalate the DTN time, particularly during night shifts. Hence, there is an urgent call for specific areas where workflow can be optimized in 24-hour stroke care.

Though the ED time indicators were met in the majority, there was a low proportion of eligible patients receiving IV thrombolysis (IVT) treatment- only 17.83%. A major patient-related factor for omission of treatment has been arterial hypertension. It shows that therapeutic results depend on individual patient characteristics and not just procedural efficiencies. This finding advances the argument for dynamic, hybridized stroke protocols that work on interventions customized according to specific patient profiles and institutional capacities rather than interventions dependent on standardized benchmarks.

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) performed excellently in the true differentiation of real stroke from stroke mimics, while its combination with ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is promising in the early differentiation of subtypes. Emergency workflows that incorporate such biomarkers would facilitate triage, enhance appropriate use of imaging, and further improve the speed of targeted therapy.

Long COVID does not have a significant effect on ED metrics or short-term outcomes, but it may slightly influence stroke presentation and phenotype. Patients with Long COVID more frequently complained of headaches; the facial droop was more common in this group; trends toward higher rates of mechanical thrombectomy, as well as hemorrhagic transformation, are observed in these patients. Larger prospective multicenter studies are indicated to validate these associations and thereby adjust acute stroke management strategies in such an emerging subgroup of patients.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DEPARTAMENTUL IX – CHIRURGIE I

POPA DAIAN-IONEL



TEZĂ DOCTORALĂ

**MANAGEMENTUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL
ACUT ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚE: EVALUAREA
EFICACITĂȚII SISTEMULUI DE ALERTĂ, INTEGRAREA
BIOMARKERILOR ȘI IMPACTUL ASUPRA REZULTATELOR
CLINICE**

Coordonator științific:

**PROFESOR UNIVERSITAR HABIL MEDERLE OVIDIU
ALEXANDRU**

T i m i ș o a r a

2 0 2 5

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral reprezintă o urgență neurologică semnificativă și se numără printre principalele cauze de mortalitate și invaliditate pe termen lung la nivel mondial. Peste 15 milioane de persoane suferă un accident vascular cerebral în fiecare an. Aproximativ o treime dintre supraviețuitori rămân cu dizabilități permanente, ceea ce duce la provocări personale, sociale și financiare considerabile. Intervenția în timp util în timpul ferestrei terapeutice este esențială pentru a păstra penumbra ischemică, a crește ratele de supraviețuire și a reduce invaliditatea pe termen lung. „Timpul înseamnă creier”, deoarece aproape 1,9 milioane de neuroni se pierd în fiecare minut dacă accidentul vascular cerebral nu este tratat.

Accidentul vascular cerebral ischemic este cea mai frecventă formă de accident vascular cerebral acut, reprezentând aproximativ 85-87% din cazuri. Cel mai adesea, acesta rezultă din blocarea arterială datorată trombozei sau emboliei. Accidentul vascular cerebral hemoragic apare, de asemenea, atunci când un vas de sânge se rupe, ceea ce duce la sângerarea în țesutul cerebral. Este imperativ să se facă distincția între cele două. În cazul accidentului vascular cerebral ischemic, tromboliza intravenoasă și trombectomia mecanică pot fi intervenții, dar sunt contraindicate în situații hemoragice.

În Europa, inclusiv în România, unde populația îmbătrânește și prezintă factori de risc cardiovasculari, precum hipertensiunea, diabetul zaharat și fibrilația atrială, prevalența accidentului vascular cerebral continuă să crească. Deși programele naționale de combatere a accidentului vascular cerebral au adus îmbunătățiri, ratele de tromboliză nu sunt la nivelul dorit în România.

Cel mai bun cadru de coordonare care poate duce la succesul gestionării accidentului vascular cerebral acut este ceea ce a fost denumit „Lanțul supraviețuirii în cazul accidentului vascular cerebral”. Acesta implică opt etape critice, de la recunoașterea simptomelor și activarea serviciilor medicale de urgență până la diagnosticarea rapidă, terapia de reperfuzie și îngrijirea post-procedurală. Rolul serviciilor medicale de urgență pre-spitalicești este esențial în detectarea precoce a accidentului vascular cerebral folosind scalele FAST și FAST-ED și în stabilizarea pre-spitalicească a pacientului. Acesta este întărit de protocoale standardizate de activare a

„Codului de accident vascular cerebral” la sosirea în departamentul de urgență, ceea ce duce la o tomografie computerizată rapidă și la o evaluare neurologică pentru a reduce întârzierile în tratament.

Ghidurile stabilite de American Heart Association, European Stroke Organization specifică obiective precise de performanță bazate pe timp, pe care spitalele trebuie să le atingă pentru a obține rezultate optime pentru pacienți: anamneza medicului trebuie să aibă loc în termen de 10 minute de la sosirea pacientului, neuroimagistica trebuie să înceapă în termen de 25 de minute, interpretarea rezultatelor scanării trebuie finalizată în termen de 45 de minute, iar tromboliza trebuie administrată în mai puțin de 60 de minute. Respectarea acestor criterii duce la o șansă mare de recuperare funcțională favorabilă, mai ales când timpul de la sosire la administrarea tratamentului este redus la mai puțin de 30 de minute.

CT fără contrast a fost și va rămâne standardul de referință pentru distingerea tipului de accident vascular cerebral pentru moment. În același timp, angiografia CT și CT perfuzie pot fi importante pentru a determina ocluzia vaselor mari care se califică pentru trombectomie mecanică. Scala NIHSS este utilizată pentru a cuantifica gravitatea accidentului vascular cerebral, pentru a prezice rezultatele și pentru a informa alegerile terapeutice. În plus, scorul ASPECTS facilitează o evaluare topografică rapidă a leziunilor ischemice.

Odată cu progresul tehnologic, medicina personalizată se orientează către biomarkerii sangvini, oferind un ajutor diagnostic promițător pentru viitor.

Proteina acidă fibrilară glială (GFAP), specifică leziunilor astrocitare, crește rapid în cazurile de hemoragie intracerebrală și demonstrează o precizie diagnostică ridicată în diferențierea între accidentele vasculare cerebrale hemoragice și ischemice. Markerul leziunilor neuronale UCH-L1 poate fi un instrument complementar GFAP în identificarea patologiei ischemice. Cercetările indică faptul că integrarea GFAP, UCH-L1 și evaluările clinice pre-spitalicești îmbunătățesc diferențierea între tipurile de accidente vasculare cerebrale și îmbunătățesc acuratețea triajului precoce, în special în spitalele care nu dispun de unități specializate în accidente vasculare cerebrale sau în medii cu resurse limitate.

Noile protocoale au extins timpul până la trombectomia mecanică la 24 de ore în unele cazuri, revoluționând gestionarea accidentului vascular cerebral ischemic. Echipele multidisciplinare și protocoalele bine stabilite optimizează reperfuzia. Mai mult, oxigenarea pacientului și menținerea tensiunii arteriale și a nivelului glicemic îmbunătățesc semnificativ rezultatele neurologice ale pacientului.

Pandemia de COVID-19 a adus multiple provocări, cum ar fi reducerea prezentărilor în departamentele de urgență și amânarea prezentărilor pentru accident vascular cerebral, ceea ce a dus la prognoze drastice pentru pacienți. Studii recente arată că sindromul post COVID-19 poate afecta prezentarea, recuperarea și ratele de mortalitate în cazurile de accident vascular cerebral, subliniind necesitatea unor evaluări clinice aprofundate în timpul procesului de triaj.

Putem crește calitatea vieții pacienților prin îmbunătățirea continuă a serviciilor de urgență, a secțiilor de neurologie și a unităților de accident vascular cerebral. Programele de sensibilizare a publicului în materie de sănătate/educație pentru sănătate sunt, de asemenea, esențiale. În cele din urmă, gestionarea riguroasă, rapidă și bazată pe dovezi a accidentelor vasculare cerebrale în departamentele de urgență este abordarea fundamentală pentru atenuarea impactului global al bolilor cerebrovasculare.

OBIECTIVUL STUDIILOR

Scopul primului studiu, „Alertă de accident vascular cerebral: focus pe obiectivele de timp ale departamentului de urgență și impactul asupra timpului de la sosire la administrarea tratamentului în turele de zi și de noapte”, a fost de a analiza obiectivele de timp ale serviciului de urgență și impactul acestora asupra timpului de la sosire la administrarea tratamentului în cel mai mare spital din județ, care dispune de o echipă de specialiști gata să răspundă la o „alertă de accident vascular cerebral”. De asemenea, ne-am propus să analizăm impactul diverșilor factori și timpul de gestionare a accidentului vascular cerebral acut în departamentul de urgențe asupra ratei de administrare intravenoasă a rt-PA.

Al doilea studiu al acestei teze de doctorat a fost „Evaluarea ratelor de tromboliză și a obiectivelor de timp ale secției de urgențe în cazul accidentului vascular cerebral ischemic acut: necesitatea medicinei personalizate”. Studiul nostru a avut ca scop evaluarea modului în care atingerea obiectivelor de timp în departamentul de urgență, derivate din protocoale standard și factori de risc legați de pacient, influențează rata trombolizei intravenoase la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut în intervalul terapeutic de 4,5 ore de la debutul simptomelor.

Următorul subiect de cercetare din această teză de doctorat este „Performanța GFAP și UCH-L1 pentru diagnosticarea precoce a accidentului vascular cerebral acut în

departamentul de urgențe”. Cercetarea actuală a avut ca scop evaluarea performanței diagnostice (sensibilitate, specificitate, valori predictive și acuratețe) a acestor biomarkeri în discriminarea între prezentările de accident vascular cerebral și cele care nu sunt de accident vascular cerebral, precum și între subtipurile hemoragice și ischemice, într-un interval de timp timpuriu clar definit (în termen de 4,5 ore de la debutul simptomelor).

Ultima cercetare inclusă în această teză de doctorat este „Sindromul post-COVID-19 și accident vascular cerebral acut în departamentul de urgențe: o analiză a prezentării, tratamentului de reperfuzie și rezultatelor precoc”. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua caracteristicile clinice, strategiile de management și rezultatele pacienților care se prezintă cu accident vascular cerebral acut într-o secție de urgențe care nu dispune de neurolog sau de o unitate specializată în accidente vasculare cerebrale, punând un accent deosebit pe persoanele cu antecedente de Sindromul post-COVID-19.

MATERIALE ȘI METODE

Această teză cuprinde patru studii realizate în departamentul de urgență între 2020 și 2025. Pacienții suspecți de accident vascular cerebral acut și pentru care s-a activat codul de alertă pentru accident vascular cerebral au fost înrolați consecutiv. Evaluarea clinică a cuprins o evaluare neurologică (NIHSS), analize de sânge, ECG și tomografie computerizată cerebrală (\pm CTA). Criteriile de includere au fost adulții (≥ 18 ani) care s-au prezentat în termen de 4,5 ore de la debutul simptomelor, în timp ce cei excluși din studiu au fost persoanele cu hemoragie intracraniană, simptome similare accidentului vascular cerebral, tumori, date incomplete sau cei care au sosit după intervalul de timp specificat.

Studiile 1 și 2 au examinat eficiența fluxurilor de lucru în departamentul de urgență și ratele de tromboliză și au comparat, de asemenea, turele de zi și de noapte. Studiul 3 a evaluat valoarea diagnostică a biomarkerilor GFAP și UCH-L1 la sosirea în departamentul de urgență. În studiul 4, s-a efectuat o comparație retrospectivă între pacienții cu accident vascular cerebral ischemic cu sindromul post-COVID-19 și cei fără, concentrându-se pe prezentarea lor și rezultatele timpurii.

Toate datele au fost examinate folosind tehnici statistice convenționale, cu un nivel de semnificație stabilit la $p < 0,05$. S-a obținut aprobarea etică și s-a obținut consimțământul informat, după cum a fost necesar.

REZULTATE

Alerta de accident vascular cerebral: focus pe obiectivele de timp ale departamentului de urgență și impactul asupra timpului de la sosire la administrarea tratamentului în timpul turelor de zi și de noapte

Eșantionul final a cuprins 258 de pacienți care au fost considerați eligibili pentru tromboliza intravenoasă și care s-au prezentat în departamentul de urgențe cu un diagnostic prezumtiv de accident vascular cerebral. Pacienții care s-au prezentat în timpul turei de zi în departamentul de urgențe au fost în număr de 178, iar cei care s-au prezentat în timpul turei de noapte au fost în număr de 80. Valorile reduse ale înălțimii pacienților din grupul din tura de zi ($p = 0,004$) și nivelurile reduse de hemoglobină din grupul din tura de zi ($p < 0,001$) au fost considerate modificări semnificative din punct de vedere statistic. De asemenea, s-au observat valori crescute ale INR în grupul din tura de noapte ($p = 0,039$) și creșterea timpului de protrombină în grupul din tura de noapte ($p < 0,001$).

Au fost comparate măsurătorile de timp de la debutul simptomelor până la sosirea în urgență, de la sosirea în urgență până la consultul medical (atât pentru medicii de urgență, cât și pentru neurologi), de la sosirea în urgență până la efectuarea analizelor de sânge, de la sosirea în urgență până la efectuarea tomografiei computerizate, de la sosirea în urgență până la obținerea rezultatelor tomografiei computerizate și de la sosirea în urgență până la efectuarea tratamentului, în ambele grupuri, care sunt, în esență, grupurile denumite „tura de zi” și „tura de noapte”. Pentru tura de zi, timpul de la sosire la CT a fost de 19 minute, iar rezultatele CT au fost primite la 39 de minute; pentru tura de noapte, acest timp a fost de 21 de minute, iar rezultatele au fost primite la 40 de minute. Conform testului Shapiro-Wilk, toate grupurile au fost distribuite normal, iar pe baza unui test t neîmperecheat, există o diferență statistic semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește aceste durate ($p = 0,037$ și, respectiv, $p = 0,02$). Nu s-a constatat nicio diferență între ture în ceea ce privește modul de sosire în departamentul de urgență cu ambulanța sau cu mijloace proprii.

Un model de regresie logistică cu timpul de la sosire la administrarea tratamentului în minute ca variabilă dependentă a indicat că timpul de la debut la sosirea la urgență ($p < 0,001$) și timpul de la sosire la medic (în special pentru medicii de urgență) ($p = 0,021$) sunt factori predictivi pentru administrarea trombolizei. Pe măsură ce aceste două intervale de timp scad, probabilitatea de a efectua tromboliza crește semnificativ. Există, de asemenea, o relație directă, dar slabă, semnificativă din punct de vedere statistic, între timpul de la sosire la administrarea medicamentului și timpul de la sosire la rezultatele tomografiei computerizate, exprimat în minute, evidențiată de $p = 0,010$ și $r = 0,377$.

Evaluarea ratelor de tromboliză și a obiectivelor privind timpul departamentul de urgență în cazul accidentului vascular cerebral ischemic acut: necesitatea medicinei personalizate

Eșantionul final a cuprins 258 de pacienți diagnosticați cu accident vascular cerebral acut, dintre care 212 pacienți (82,17%) nu au fost supuși trombolizei intravenoase, în timp ce doar 46 de pacienți (17,83%) au primit tratamentul. După împărțirea cohorței în două subgrupuri, rezultatele privind tromboliza intravenoasă au fost următoarele: în ceea ce privește distribuția pe sexe în studiul nostru, 23 (50%) dintre pacienții care au beneficiat de tromboliză erau bărbați, în comparație cu 119 (56,1%) dintre cei care nu au beneficiat de tratament; cu toate acestea, aceste diferențe nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (testul Chi², $p = 0,449$). Pacienții care au fost supuși trombolizei IV s-au dovedit a fi semnificativ mai în vârstă din punct de vedere statistic ($p < 0,001$) și au prezentat valori mai mici ale înălțimii și greutateii ($p < 0,001$ pentru ambele), precum și un scor redus pe scala Glasgow Coma Scale (GCS) ($9 \pm 4,94$ vs. $13,85 \pm 2,41$, $p < 0,001$).

Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește numărul de trombocite ($p = 0,944$), glicemie ($p = 0,359$) și INR ($p = 0,672$). Valori mai mici ale hemoglobinei ($p = 0,007$), ale timpului de tromboplastină parțială ($p = 0,020$) și ale timpului de protrombină au fost înregistrate la pacienții care au beneficiat de tromboliză intravenoasă.

La 24 de ore, la pacienții care nu au fost supuși trombolizei intravenoase, valorile ASPECTS au fost semnificativ mai mici. Nu a existat nicio diferență statistic semnificativă între grupuri la internare în ceea ce privește ASPECTS (testul Mann–Whitney, $p = 0,002$ și, respectiv, $p = 0,901$). În plus, NIHSS la internare, precum și la 1

oră, 2 ore și 24 de ore, nu a prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupuri (testul Mann-Whitney, $p = 0,654$, $p = 0,861$, $p = 0,889$ și $p = 0,649$, respectiv).

Evaluarea obiectivelor de timp în cadrul departamentului de urgență în ceea ce privește gestionarea pacienților cu accident vascular cerebral ischemic a indicat că timpul de la sosire la medic (neurolog) a fost de 7 minute (IQR, 5-10 minute) pentru pacienții care nu au fost supuși trombolizei IV, în timp ce cei care au fost supuși trombolizei IV au avut un timp de 8 minute (IQR, 5-9 minute). Această variație de timp a fost nesemnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește starea trombolizei intravenoase ($p = 0,786$). În schimb, toate celelalte intervale de timp măsurate au prezentat diferențe semnificative între grupurile studiate.

Performanța GFAP și UCH-L1 pentru diagnosticarea precoce a accidentului vascular cerebral acut în departamentul de urgență

Studiul a implicat un total de 85 de participanți, dintre care 69 de persoane diagnosticate cu accident vascular cerebral acut (identificate ca grupul cu accident vascular cerebral) și 16 persoane care prezentau simptome similare accidentului vascular cerebral (desemnate ca grupul fără accident vascular cerebral). Dintre pacienții cu accident vascular cerebral acut, imagistica CT cerebrală a indicat faptul că 37 de persoane au fost diagnosticate cu accident vascular cerebral ischemic acut, în timp ce 32 au fost clasificate ca având accident vascular cerebral hemoragic. Caracteristicile de bază ale acestor participanți au inclus vârsta, sexul, reședința, modul și ora sosirii, precum și tensiunea arterială sistolică și diastolică (TAS, TAD), scorul Glasgow și deficitul neurologice clasificate în conformitate cu National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Analizele nu au relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește hemoglobina ($p = 0,053$), numărul de trombocite ($p = 0,727$), glicemia ($p = 0,430$), INR ($p = 0,213$), timpul de protrombină ($p = 0,187$) sau timpul de tromboplastină parțială ($p = 0,135$). Cu toate acestea, s-au observat diferențe semnificative în evaluările GFAP ($142,91 \pm 102,19$ pg/mL comparativ cu $37,76 \pm 19,92$ pg/mL, $p < 0,001$) și UCH-L1 ($1307,68 \pm 967,54$ pg/mL comparativ cu $189,81 \pm 92,69$ pg/mL, $p < 0,001$). De asemenea, nu a existat nicio diferență statistică semnificativă între grupuri în ceea ce privește simptomele cu care pacienții s-au prezentat la

departamentul de urgență și nicio diferență notabilă între grupuri în ceea ce privește comorbiditățile.

Testul chi-pătrat al lui Fisher nu a putut stabili diferențe între cele două grupuri, accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral hemoragic, în ceea ce privește comorbiditățile. Valoarea predictivă negativă (VPN) a fost semnificativ scăzută, ceea ce sugerează că ar putea exista o prevalență ridicată a cazurilor pozitive (pacienți cu accident vascular cerebral) în eșantion.

Deși UCH-L1 demonstrează o sensibilitate și o specificitate excepționale, VPN-ul său este influențat de distribuția cazurilor (un număr mai mare de accidente vasculare cerebrale comparativ cu cele fără). UCH-L1 oferă o sensibilitate și o valoare predictivă excelentă pentru identificarea accidentului vascular cerebral hemoragic; cu toate acestea, valoarea sa predictivă pozitivă (VPP) rămâne ușor sub 90%, însoțită de un interval de încredere relativ larg. Au fost efectuate calcule de putere pentru a evalua adecvarea dimensiunii eșantionului.

Sindromul post-COVID-19 și accidentul vascular cerebral acut în departamentul de urgență: o analiză a prezentării, tratamentului de reperfuzie și a rezultatelor precoce

Un total de 132 de pacienți cu accident vascular cerebral au fost incluși în studiu; 26 au fost diagnosticați cu sindromul post-COVID-19, iar 106 nu aveau această afecțiune. Nu a existat o semnificație statistică între grupul cu sindromul post-COVID-19 și grupul fără sindromul post-COVID-19 în ceea ce privește vârsta ($68,27 \pm 12,82$ ani vs. $67,83 \pm 13,19$ ani, $p=0,922$), tensiunea arterială sistolică ($147,89 \pm 17,46$ mmHg vs. $152,35 \pm 21,27$ mmHg, $p=0,311$) și tensiunea arterială diastolică ($79,23 \pm 15,34$ mmHg vs. $80,17 \pm 13,68$ mmHg, $p = 0.944$)

Distribuția pe sexe este, de asemenea, comparabilă între cele două grupuri, femeile reprezentând 57,7% din grupul cu sindromul post-COVID-19 și 43,4% din grupul fără sindromul post-COVID-19 ($p = 0,272$). Modul de sosire (servicii medicale de urgență vs. mașină personală) și ora prezentării (tura de zi vs. tura de noapte) au fost similare între grupuri, cu valori p de 0,770 și, respectiv, 1,000. Conform evaluării NIHSS la internare și la 24 de ore după internare, gravitatea accidentului vascular cerebral nu relevă diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupuri. Deși scorurile NIHSS au fost numeric mai mari în grupul sindromul post-COVID-19 la fiecare punct de

evaluare, aceste diferențe nu au atins semnificația statistică (de exemplu, NIHSS la internare: $13,62 \pm 4,3$ vs. $12,11 \pm 5,24$, $p = 0,162$).

Distribuția de bază a categoriilor de severitate NIHSS nu a prezentat diferențe semnificative ($p = 0,215$). În plus, nu au existat variații semnificative din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește etiologiile accidentului vascular cerebral, astfel cum au fost clasificate de TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ($p = 0,400$). Cardioembolismul a apărut ca subtipul principal în ambele cohorte ($34,6\%$ vs. $33,0\%$). În cohota sindromul post-COVID-19 s-a observat o ateroscleroză mai accentuată a arterelor mari, iar ocluzia vaselor mici a fost mai puțin frecventă decât în grupul de comparație. Cu toate acestea, niciuna dintre diferențe nu a atins semnificația statistică ($19,2\%$ vs. $7,5\%$, respectiv $7,7\%$ vs. 16%).

O analiză a istoricului medical și a factorilor de risc a arătat că, pentru majoritatea variabilelor, nu a existat o diferență semnificativă între pacienții cu accident vascular cerebral care au avut sindromul post-COVID-19 ($n = 26$) și cei care nu au avut ($n = 106$).

Ratele de hipertensiune arterială au fost aproape identice în ambele cohorte ($69,2\%$ față de $69,8\%$, $p = 1,000$), la fel ca și incidența diabetului zaharat ($46,2\%$ față de $36,8\%$, $p = 0,380$), fibrilației atriale ($23,1\%$ față de $13,2\%$, $p = 0,581$), dislipidemiei ($42,3\%$ față de $35,8\%$, $p = 0,651$) și antecedentelor de accident vascular cerebral ($7,7\%$ față de $8,5\%$, $p = 1,000$).

De asemenea, nivelurile de consum de alcool au fost similare în cele două grupuri ($23,1\%$ față de $18,9\%$, $p = 0,593$). În schimb, fumatul a fost semnificativ mai puțin răspândit în rândul pacienților cu sindromul post-COVID-19 ($3,8\%$) comparativ cu cei fără sindromul post-COVID-19 ($22,6\%$) ($p = 0,027$), ceea ce poate sugera o potențială relație inversă între fumat și sindromul post-COVID-19 în cadrul acestei populații afectate de accident vascular cerebral. Interpretarea acestor rezultate trebuie abordată cu prudență, datorită dimensiunilor reduse ale subgrupurilor. În ceea ce privește simptomele neurologice la momentul prezentării, majoritatea caracteristicilor erau comparabile între grupuri. Alte simptome, inclusiv hemipareza, afazia, dizartria, tulburările de vedere și pierderea cunoștinței, nu au prezentat diferențe semnificative între grupuri (toate $p > 0,19$).

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între tratamentele de reperfuzie administrate. Majoritatea pacienților din ambele grupuri nu au fost supuși terapiei de reperfuzie acută, $61,5\%$ din grupul sindromul post-COVID-19 și $70,8\%$ din grupul fără sindromul post-COVID-19. Un număr foarte mic de pacienți au beneficiat de tromboliză intravenoasă. În grupul sindromul post-COVID-19, procentul a

fost de 7,7%, în timp ce în grupul fără sindromul post-COVID-19 a fost de 13,2%. Trombectomia mecanică a fost efectuată mai frecvent în grupul sindromul post-COVID-19 cu 30,8%, comparativ cu doar 16,0% în grupul fără sindromul post-COVID-19, dar această diferență nu a atins semnificația statistică.

Rezultatele clinice pentru ambele grupuri sunt în mare măsură comparabile, deoarece majoritatea pacienților sunt în cele din urmă externați, ceea ce duce la o rată de externare de 92,3% în grupul sindromul post-COVID-19 și de 90,1% în grupul fără sindromul post-COVID-19 ($p = 1,000$).

Media \pm SD a numărului de zile de spitalizare pentru ambele grupuri a fost aproape egală ($8,27 \pm 2,24$ vs $8,38 \pm 2,73$, $p = 0,956$). Transformarea hemoragică a fost mai frecventă în grupul sindromul post-COVID-19 cu 26,9%, comparativ cu celălalt grup, care a înregistrat doar 14,2%. Cu toate acestea, această constatare nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,143$).

În urma monitorizării pe o perioadă de 14 zile, rata de supraviețuire a ambelor grupuri a fost de peste 75%. Curbele de supraviețuire au fost foarte similare, indicând faptul că probabil nu ar exista nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea pe termen scurt între pacienții cu accident vascular cerebral cu sindromul post-COVID-19 și cei cu accident vascular cerebral fără sindromul post-COVID-19.

CONCLUZII

Acest studiu evidențiază factorii operaționali care influențează gestionarea accidentului vascular cerebral ischemic acut în departamentul de urgență. S-a observat că creșterea timpilor de așteptare de la ușă la CT și de la ușă la medic (anamneză) va crește timpul de așteptare pentru intervenție, în special în timpul turelor de noapte. Prin urmare, există un apel urgent pentru domenii specifice în care fluxul de lucru poate fi optimizat în îngrijirea accidentului vascular cerebral 24/24 ore.

Deși indicatorii de timp din Unitatea de Primiri Urgențe au fost îndepliniți la majoritatea pacienților, a existat o proporție scăzută de pacienți eligibili care au primit tratament de tromboliză intravenoasă (IVT) - doar 17,83%. Un factor major legat de pacient pentru neadministrarea tratamentului a fost hipertensiunea arterială cronică. Aceasta arată că rezultatele terapeutice depind de caracteristicile individuale ale pacientului și nu doar de eficiența procedurală. Această constatare susține argumentul pentru protocoale dinamice, hibridizate pentru accident vascular cerebral, care funcționează pe intervenții personalizate în funcție de profilurile specifice ale pacienților și capacitățile instituționale, mai degrabă decât intervenții dependente de repere standardizate.

Proteina acidă fibrilară glială (GFAP) a avut performanțe excelente în diferențierea reală a accidentului vascular cerebral real de cele care mimează un accident vascular cerebral, în timp ce combinația sa cu hidrolaza ubiquitin carboxi-terminală L1 (UCH-L1) este promițătoare în diferențierea timpurie a subtipurilor. Fluxurile de lucru de urgență care încorporează astfel de biomarkeri ar facilita triajul, ar îmbunătăți utilizarea adecvată a imagisticii și ar îmbunătăți și mai mult viteza terapiei țintite.

Sindromul post-COVID-19 nu are un efect semnificativ asupra indicatorilor din Urgență sau asupra rezultatelor pe termen scurt, dar poate influența ușor manifestarea și fenotipul accidentului vascular cerebral. Pacienții cu sindromul post-COVID 19 s-au prezentat mai frecvent pentru cefalee; căderea feței a fost mai frecventă în acest grup; la acești pacienți se observă tendințe către rate mai mari de trombectomie mecanică, precum și transformare hemoragică. Sunt indicate studii prospective multicentrice mai ample pentru a valida aceste asocieri și, prin urmare, pentru a ajusta strategiile de gestionare a accidentului vascular cerebral acut la un astfel de subgrup emergent de pacienți.