

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

**MODIFICĂRI CARDIACE ÎN FAZA ACUTĂ A
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
ACAD. PROF. UNIV. DR. POPA CONSTANTIN**

**Student-doctorand:
MANEA MARIA MIRABELA**

2018

Cuprins

PARTEA GENERALĂ	4
Introducere.....	5
1. Accidentul vascular cerebral – aspecte patogenice, imagistice, prognostice	7
1.1 Aspecte patogenice	7
1.2. Aspecte imagistice	7
1.3 Complicațiile AVC-ului ischemic în faza acută. Importanța diagnostică și consecințele practice.	7
2. Anatomia și fiziopatologia sistemului nervos autonom cerebral și cardiac	8
3. Modificări cardiace în AVC ischemic acut	9
3.1. Fiziopatologia tulburărilor de ritm cardiac în faza acută a AVC ischemic. Corelații temporale, etiopatogenice topografice și cu dimensiunea AVC.....	9
3.2. FiA și AVC-ul acut ischemic – o relație bidirecțională	9
3.3. FiA – cauză a AVC.	9
3.4. FiA – tulburare de ritm generată de AVC (neurogenă).....	10
3.5. Mecanismele aritmogene ale FiA.....	10
3.6. AVC-ul ischemic criptogenic prin FiA paroxistică.	10
3.7. IM și AVC-ul acut ischemic – consecințe terapeutice și prognostice.	10
3.7.1. IM – cauză de AVC ischemic	10
3.7.2. Miocitoliza cardiacă din faza acută a AVC-ului ischemic și diagnosticul diferențial cu infarctul miocardic.	10
3.8. Markerii biologici utilizați în AVC-ul ischemic acut și aspectele prognostice	11
3.9. Enzime cardiace în AVC acut.....	11
3.9.1. Mioglobina	11
3.9.2. Creatin-kinaza-MB.....	11
3.9.3. Troponina	11
3.9.4. Peptidul natriuretic	12
3.10. HTA în faza acută a AVC – mecanisme neurogene și consecințele terapeutice ale HTA reactive de faza acută.....	12
3.11. Insuficiența cardiacă și AVC-ul ischemic acut – mecanisme neurogene, consecințe terapeutice și prognostice.....	12
3.11.1. Interacțiunile neuro-cardiogene – mecanisme fiziopatologice	12
3.11.2. Mecanisme fiziopatologice ale AVC ischemic în insuficiența cardiacă.....	12

3.11.3. Disfuncția distolică și sistolică și corelația cu AVC-ul ischemic	13
3.11.4. Tratamentul AVC ischemic la pacienții cu insuficiență cardiacă	13
PARTEA SPECIALĂ	14
4. Modificări cardiace în faza acută a AVC ischemic	15
4.1. Ipoteza de lucru și obiective generale	15
Obiectivele studiului	15
4.2. Pacienți și metode	16
4.2.1. Selecția pacienților	16
4.2.2. Metode.....	16
4.2.3. Variabile analizate.....	16
4.2.4. Colectare date.....	16
4.2.5. Aparatură utilizată.....	17
4.2.6. Diagnosticul etiologic al AVC	17
4.2.7. Profilul ecocardiografic.....	17
4.2.8. Severitatea AVC.....	17
4.2.9. Definiția factorilor de risc cardiovascular și a factorilor demografici	17
4.2.10. Metode statistice și instrumente de calcul statistic.	17
4.3 Rezultate	18
4.3.1. Etiologia, factorii de risc și factorii demografici ai pacienților	18
4.3.2. Severitatea și mortalitatea AVC	18
4.3.3. Contribuții personale privind tulburările de ritm cardiac și modificările de segment ST – corelații topografice, etiopatogenice și prognostice.....	19
4.3.4. Contribuții personale privind aspectele ecocardiografice – corelații etiopatogenice, topografice și prognostice.....	20
4.3.5. Contribuții personale privind enzimele cardiace în AVC-ul ischemic acut – corelații temporale, etiopatogenice, topografice și prognostice	21
4.3.6. Cazuri particulare	23
4.4. Discuții.....	23
4.4.1. Modificări electrocardiografice.....	23
4.4.2. Ecografia cardiacă.....	23
4.4.3. Enzime cardiace	23
5. Concluzii și contribuții personale	25
Bibliografie	29

PARTEA GENERALĂ

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) este una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate. În Europa aproximativ 1.1 milioane de oameni au un AVC în fiecare an și, deși în ultimii ani s-a observat o scădere a incidenței globale a AVC, în același timp incidența în populația tânără este în creștere. AVC-ul se asociază cu un prognostic funcțional nefast.

AVC-ul ischemic reprezintă aproximativ 80% din toate tipurile AVC, iar aproximativ o treime au un mecanism cardioembolic (Béjot *et al.*, 2016). La rândul său AVC-ul ischemic poate induce sau precipita anomalii electrocardiografice (ECG), ecocardiografice și enzimatic, care pot schimba prognosticul pacienților, crescând astfel mortalitatea atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, deși această afirmație nu este universal demonstrată, fiind încă mult discutată.

Primele constatări despre controlul neuronal asupra organismului ca un întreg au fost demonstrate în urmă cu aproximativ 200 ani. Multiple structuri cerebrale corticale, subcorticale și de la nivelul trunchiului cerebral sunt implicate în activitatea cardiacă prin intermediul sistemului nervos vegetativ simpatic și parasimpatic.

În ultimele decenii, cercetarea privind interacțiunile cardio-neurogene a ocupat un loc important pentru patologia vasculară cerebrală. Cea mai studiată structura cerebrală implicată în dezechilibrele cardiace la pacienții cu AVC acut este regiunea insulară, deși până la momentul actual nu există unanimitate în datele din literatură privind mecanismele fiziopatologice, corelațiile clinice și prognostice neuro-cardiogene.

Bodechtel și Aschnebrenner au fost printre primii autori care au demonstrat anomaliile electrocardiografice în AVC-ul acut în urmă cu aproximativ 80 de ani, iar Hachinski și colab. au legat creșterea enzimelor cardiace de patologia cerebro-vasculară. Studii ulterioare au susținut această constatare privind implicarea sistemului nervos simpatic în modificările bioumorale. Totuși, în ultimele decenii, odată cu progresele făcute în medicină privind tehnologia și posibilitatea explorărilor paraclinice la pacienții cu AVC acut au apărut tot mai multe studii privind modificările ecocardiografice, ECG și bioumorale la acești pacienți, existând însă încă multe controverse privind implicarea directă cerebrală și explicația fiziopatologică.

În unele lucrări științifice s-a observat că mortalitatea a fost mai mare în cazul leziunilor insulare, unii autori demonstrând diferențe privind lateralizarea insulară, alții

contestând-o. De asemenea au fost demonstrate complicații cardiace mai importante la un an de la monitorizarea unui AVC ischemic cu implicare insulară.

În literatură nu există studii numeroase privind modificările ECG pe subtipurile de AVC, un studiu anterior demonstrând că nu există diferențe între subtipurile de AVC ischemic și prevalența aritmiilor cardiace.

Scopul cercetării actuale este evidențierea complicațiilor cardiace survenite la pacienții cu leziuni ischemice acute cerebrale și compararea datelor cu cele existente în literatură. Actual în țara noastră există doar câteva studii privind aceste complicații cardiace, pe un lot mic de pacienți și niciunul care să analizeze simultan parametrii ECG, ecocardiografici și enzimatici.

Demonstrarea unor corelații semnificative statistic privind tipul de complicație cardiacă la pacienții cu AVC ischemic acut poate fi foarte importantă în selecția adecvată a pacienților care să necesite o monitorizare mai atentă și detaliată pentru prevenirea complicațiilor severe cardiace sau tratarea lor corespunzătoare atunci când apar, ceea ce ar putea îmbunătăți prognosticul funcțional al acestor pacienți și ar scădea riscul de mortalitate pe parcursul spitalizării.

1. Accidentul vascular cerebral – aspecte patogenice, imagistice, prognostice

AVC-ul ischemic poate fi clasificat în trombotic (cu afectarea vaselor mari sau mici), (cardio)embolic, hemodinamic (cu afectarea zonelor de graniță) sau datorat unor vasculopatii nonaterosclerotice, coagulopatii sau criptogenice (cauză nedeterminată). Cele mai comune localizări ale AVC sunt cele în teritoriul ACM (Ng *et al.*, 2007).

1.1 Aspecte patogenice

Prima parte a lucrării (capitolul 1) conține date despre fiziopatologia AVC-ului ischemic, fiind detaliate mecanismele legate de afectarea proceselor energetice, toxicitatea, stresul oxidativ, alterarea barierei hemato-encefalice, inflamația, necroza și apoptoza.

1.2. Aspecte imagistice

De asemenea este discutată imagistica cerebro-vasculară cu exemplificări de cazuri din Institutului Național de Neurologie și Boli Neurovasculare și este abordat subiectul complicațiilor (neurologice și medicale) ale AVC-ului ischemic acut.

1.3 Complicațiile AVC-ului ischemic în faza acută. Importanța diagnostică și consecințele practice.

În această lucrare sunt trecute în revistă principalele complicații din faza acută a AVC (neurologice și medicale).

În privința *complicațiilor cardiace* la pacienții cu AVC ischemic acut (care vor fi detaliate în capitolele următoare) s-a demonstrat că acestea se pot asocia cu o mortalitate crescută intraspitalicească. Complicațiile cardiovasculare sunt mai frecvente la pacienții cu AVC ischemic mai sever. Observarea atentă a acestor categorii de pacienți și monitorizarea ECG de durată ar trebui efectuată la toți pacienții cu AVC acut pentru depistarea la timp a complicațiilor cardiace și tratarea lor corespunzătoare (Wira *et al.*, 2011).

2. Anatomia și fiziopatologia sistemului nervos autonom cerebral și cardiac

În capitolul 2 sunt prezentate structurile cerebrale implicate în activitatea vegetativă cardiacă. Insula este o zonă cheie implicată în integrarea proceselor interoceptive, emoționale și autonome. Insula este structura cerebrală cel mai mult studiată ca potențator de aritmii cardiace și chiar moarte subită la pacienții cu AVC acut (Oppenheimer, 2006), (Ozdemir and Hachinski, 2008), dezechilibrul între influențele simpatice și parasimpatice stând la baza apariției aritmiilor cardiace (Sposato, Riccio and Hachinski, 2014).

În ceea ce privește cordul, din punct de vedere fiziologic, acesta are inervație dublă prin fibre vegetative simpatice (lanțul simpatic) și parasimpatice (prin intermediul nervului vag) (Assadi, Editor and Lange, 2013). Atât fibrele simpatice cât și cele parasimpatice contribuie la formarea plexului autonom cardiac (Taylor, Jordan and Coote, 1999).

Existența unei activități simpatice exagerate, conduce prin fenomenul de vasoconstricție microvasculară sau epicardică la apariția ischemiei cardiace și a aritmiilor de reintrare (Taggart, 2013).

Atât din punct de vedere fiziologic, cât și fiziopatologic sistemului nervos simpatic joacă un rol important, activarea sa determinând vasoconstricție arterială și venoasă ceea ce conduce la creșterea frecvenței cardiace, a contractilității cardiace, creșterea relaxării, cât și a vitezei de conducere prin intermediul receptorilor β_1 adrenergici. Activarea sistemului autonom parasimpatic are efecte opuse, prin intermediul receptorilor muscarinici producând un cronotropism, dromotropism, inotropism și lusitropism negativ. Efectele cele mai proeminente sunt la nivelul NSA și NAV, atriului și mai puțin la nivel ventricular (Assadi, 2013).

3. Modificări cardiace în AVC ischemic acut

3.1. Fiziopatologia tulburărilor de ritm cardiac în faza acută a AVC ischemic. Corelații temporale, etiopatogenice topografice și cu dimensiunea AVC.

În capitolul 3 sunt discutate tulburările de ritm cardiac, care pot fi detectate la mai mult de jumătate din pacienții cu AVC (Korpelainen *et al.*, 1997), (Goldstein, 1979).

În privința localizării topografice a AVC există date în literatură care atestă o diferență privind frecvența acestor complicații cardiace (bradicardie, bloc atrioventricular, creșterea intervalului QT, unde T negative, FiA sau alte aritmii cardiace) în leziunile insulare drepte și stângi. În cazul în care leziunile ischemice determină un exces de influență parasimpatică aceasta va determina bradicardie și posibil asistolă, iar în cazul înclinării balanței în favoarea influențelor simpatice, pacienții au risc mai mare de a dezvolta fibrilație ventriculară (Sposato and Hachinski, 2017). De asemenea există studii care au arătat că modificări ECG sunt mai frecvente și mai severe la cei cu leziuni insulare drepte față de leziunile insulare stângi, acești pacienți având un prognostic mai rezervat (Nagai, Hoshida and Kario, 2010), (Abboud *et al.*, 2006), (Christensen *et al.*, 2005), (Colivicchi *et al.*, 2005), (Daniele *et al.*, 2002).

Totuși corelația dintre localizarea insulară și mortalitate este contestată în alte studii care au arătat că aceasta este mai degrabă legată de dimensiunea AVC și nu de localizarea insulară, mortalitatea nefiind consecința unei leziuni ischemice de mici dimensiuni cu localizare insulară izolată (Langhorne *et al.*, 2016). Lateralizarea insulară și corelația directă cu prezenta aritmiilor sau prognosticul nefast este controversată și în alte studii, unele susținând această afirmație (Oppenheimer, Kedem and Martin, 1996), iar altele nu (Kappelle and van der Worp, 2004), o explicație probabilă fiind că pe de o parte tracturile insulare realizează o conexiune interemisferică, iar pe de alta parte că, de obicei, leziunile insulare nu sunt izolate (Ruthirago *et al.*, 2016).

3.2. FiA și AVC-ul acut ischemic – o relație bidirecțională

Este abordată relația bidirecțională dintre FiA și AVC-ul ischemic acut: FiA – cauză a AVC, FiA – tulburare de ritm generată de AVC (neurogenă), FiA - asociată cu alți factori de risc care stau la baza etiopatogeniei AVC.

3.3. FiA – cauză a AVC.

AVC-ul cardioembolic reprezintă aproximativ 30% dintre toate etiologiile de AVC. FiA este cea mai comună aritmie cardiacă (Sposato, Riccio and Hachinski, 2014). FiA, ca

și cauză de cardioembolism, are o prevalență de până la 34% (Friberg et al., 2014). Totuși, la analizele de subgrup la pacienții cu AVC și alți factori de risc – IC, vârstă avansată, diabet zaharat (DZ), HTA) – incidența FiA poate depăși 50% (Haft and Teichholz, 2013), (Manea, Maria Mirabela et al., 2017).

3.4. FiA – tulburare de ritm generată de AVC (neurogenă).

Actual se consideră că disfuncția sistemului vegetativ autonom secundar leziunilor neurogene este un factor care stă la originea FiA (Chen et al., 2014), mai ales atunci când nu există largirea prealabilă a atriului stâng (AS) (González Toledo et al., 2013). Pe lângă disfuncționalitatea sistemului vegetativ din faza acută a AVC, s-a observat că și răspunsul inflamator apărut imediat după ischemia cerebrală joacă un rol important în apariția FiA (Chung et al., 2001).

3.5. Mecanismele aritmogene ale FiA

Fiind cunoscut că dezechilibrele vegetative și inflamatorii sunt mai importante în faza acută a AVC, acestea scăzând în intensitate în următoarele zile, este de așteptat ca FiA neurogenă să apară în primele zile de la debutul unui AVC, tranzitor și ca detecția sa la distanță să nu fie neurogenă. Totuși, recurența sau persistența FiA din faza acută poate induce modificări electrice și structurale intracardice ceea ce ar putea explica persistența pe termen lung a FiA după debutul AVC.

3.6. AVC-ul ischemic criptogenic prin FiA paroxistică.

AVC-ul ischemic criptogenic însumează aproximativ 25% din toate tipurile de AVC (Hart et al., 2014). Există dovezi că o mare parte din AVC-urile ischemice criptogenice sunt tromboembolice (FiA paroxistică, alte surse cardiace cu risc embolic scăzut – boală valvulară aortică, modificări structurale atriale, calcificări de inel mitral, embolism paradoxal, plăci aterosclerotice non-ocluzive din arcul aortic, artere cervicale sau intracerebrale, coagulopatii din cancere oculte). Aceste tipuri de AVC criptogenic au fost clasificate drept ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) – AVC embolic cu sursă neprecizată.

3.7. IM și AVC-ul acut ischemic – consecințe terapeutice și prognostice.

3.7.1. IM – cauză de AVC ischemic

3.7.2. Miocitoliza cardiacă din faza acută a AVC-ului ischemic și diagnosticul diferențial cu infarctul miocardic.

De asemenea este discutată relația dintre IM și AVC-ul ischemic (IM – cauză de AVC, miocitoliza cardiacă din faza acută a AVC și diagnosticul diferențial cu IM) și utilitatea enzimelor cardiace în AVC-ul acut (fiind efectuată o sumarizare a principalelor studii existente în literatură).

3.8. Markerii biologici utilizați în AVC-ul ischemic acut și aspectele prognostice

Este efectuată o sumarizare a markerilor care ajută la diferențierea AVC de alte leziuni ce pot mima AVC, ai etiologiei AVC, biomarkeri corelați cu volumul de infarct și prognosticul, ai transformării hemoragice.

3.9. Enzime cardiace în AVC acut

În acest subcapitol sunt detaliate studiile din literatură privind creșterea enzimelor cardiace în AVC acut de cauză neurogenă și diferențierea de IMA.

3.9.1. Mioglobina

Nivelul seric crescut de mioglobină se asociază cu severitatea AVC și cu un prognostic nefast al pacienților, posibilele explicații privind prognosticul nefast fiind, pe de o parte eliberarea de mioglobină prin procesul de miocitoliză secundar AVC, iar pe de altă parte această creștere ar putea fi expresia unei ischemii cardiace post AVC din cauza existenței unor plăci de aterom coronariene instabile. Totuși creșterea nivelului de mioglobină neînsoțită de creșterea altor markeri cardiaci, poate fi datorată eliberării sale din mușchii scheletici, consecință a deficitului motor (Liu *et al.*, 2014).

3.9.2. Creatin-kinaza-MB

În AVC, spre deosebire de IM acut, s-a observat că CK-MB are o dinamică de creștere susținută și gradual pe parcursul a câteva zile de la debutul leziunii cerebrale (Ay, Arsava and Saribaș, 2002). În IM acut această creștere atinge vârful în primele 2-3 ore de la debutul leziunii miocardice și scade în următoarele 24 ore (Puleo *et al.*, 1990).

3.9.3. Troponina

Incidența creșterii valorii serice a Tn în AVC-ul acut este între 5%-10% (Jensen, Atar and Mickley, 2007). Privind prevalența aceasta poate atinge 34% (Kerr *et al.*, 2009).

În faza acută a AVC creșterea Tn poate avea mai multe explicații:

- coexistența unui IM acut care să stea la baza cardioembolismului cerebral
- asocierea IC/existenței unei boli coronariene ischemice (Missov and Mair, 1999)

- asocierea unei ischemii miocardice recurente prin plăcile de aterom coronariene instabile (Di Angelantonio, 2005)
- miocitoliză neurogenă - suferință cardiacă indusă de leziunea ischemică cerebrală prin activitatea simpatică excesivă (Ay *et al.*, 2006), (Klingelhöfer and Sander, 1997), (Myers *et al.*, 1982)

3.9.4. Peptidul natriuretic

BNP nu este exclusiv legat de patologia cardiacă, acesta fiind secretat și la nivel cerebral (Sudoh *et al.*, 1988). Există studii care au demonstrat o creștere a NTproBNP în faza acută a AVC ceea ce ar putea sugera existența unei disfuncții ventriculare la acești pacienți (Etgen *et al.*, 2005) sau o activarea SVS excesivă (Klingelhöfer and Sander, 1997), (Etgen *et al.*, 2005).

3.10. HTA în faza acută a AVC – mecanisme neurogene și consecințele terapeutice ale HTA reactive de faza acută.

Sunt detaliate mecanismele neurogene de apariția HTA la pacienții cu AVC acut.

Mecanismele implicate în creșterea TA în AVC acut pot fi intricate (Semplicini and Calò, 2005)

- 1) afectarea răspunsului cardiovascular neurogen
- 2) dereglarea sistemului autonom vegetativ și creșterea activității simpatice
- 3) afectarea baroreceptorilor
- 4) mecanism reflex, secundar ischemiei cerebrale

Toate aceste mecanisme conduc în final la apariția HTA (Bolívar, 2013).

3.11. Insuficiența cardiacă și AVC-ul ischemic acut – mecanisme neurogene, consecințe terapeutice și prognostice.

3.11.1. Interacțiunile neuro-cardiogene – mecanisme fiziopatologice

3.11.2. Mecanisme fiziopatologice ale AVC ischemic în insuficiența cardiacă

Nu în ultimul rând este prezentată interacțiunea neurocardiogenă din punctul de vedere al insuficienței cardiace și AVC ischemic, fiind descrise mecanismele fiziopatologice, consecințele și prognostice.

3.11.3. Disfuncția distolică și sistolică și corelația cu AVC-ul ischemic

În studiile efectuate anterior s-a demonstrat că la pacienții IC riscul de AVC este mai mare (Alberts *et al.*, 2010), (Hays *et al.*, 2006). Disfuncția de ventricul stâng poate conduce la stază intraventriculară și intraatrială, la formarea de trombi, dar și la apariția FiA tranzitorie. De asemenea este demonstrat că în AVC-ul ischemic acut poate apărea o disfuncție ventriculară tranzitorie și nu neapărat aceasta să preceadă sau să fie cauza apariției AVC.

Deși în mare parte cauzele de deces din faza acută a AVC sunt consecința leziunilor ischemice cerebrale de mari dimensiuni, aproximativ 2-6% dintre acești pacienți (în primele 3 luni după AVC) decedează din cauze cardiace (Adams *et al.*, 2003).

Disfuncția diastolică de ventricul stâng determină modificări structurale și funcționale ale țesutului atrial ce favorizează lărgirea atriului stâng (AS) (J.Y. Seo *et al.*, 2014), apariția stazei cardiace și creșterea riscului de formare a trombului intraatrial (Ryu and Bae, 2017). Dilatarea AS crește cu severitatea disfuncției diastolice (Pritchett *et al.*, 2005). Există studii care atestă că lărgirea atriului stâng este un factor de risc important pentru apariția FiA (Tiwari *et al.*, 2015), (Vaziri *et al.*, 1994), (Tsang *et al.*, 2002), (Bangalore, Yao and Chaudhry, 2007), (Tsang *et al.*, 2004), (Rosenberg *et al.*, 2012), (Fatema *et al.*, 2008), prevalența FiA fiind mai mare la cei cu dilatare de AS față de cei cu dimensiuni normale ale AS (15% vs 11%) (Qureshi *et al.*, 2014).

Asocierea dintre disfuncția sistolică și mortalitate la pacienții cu AVC ischemic este observată în unele studii, dar datele sunt controversate, în alte studii nefiind găsită această corelație directă. (Cuadrado-Godia, Ois and Roquer, 2010), (Numminen *et al.*, 2000), (Appelros, Nydevik and Viitanen, 2003).

3.11.4. Tratamentul AVC ischemic la pacienții cu insuficiență cardiacă

În acest subcapitol sunt prezentate metodele terapeutice conform ghidurile actuale la pacienții cu AVC ischemic acut și IC.

PARTEA SPECIALĂ

4. Modificări cardiace în faza acută a AVC ischemic

4.1. Ipoteza de lucru

Obiectivele studiului

În capitolul 4 sunt prezentate ipoteza de lucru și obiectivele generale:

- Evidențierea corelației dintre modificările ECG, ecocardiografice și enzimatică cu subtipul de AVC ischemic, severitatea și mortalitatea intraspitalicească.
- Evidențierea corelației dintre leziunea ischemică insulară sau lateralizarea insulară cu modificările de segment ST și cu aritmiile cardiace (în special FiA) pe de o parte, iar pe de alta parte cu mortalitatea intraspitalicească.
- Evidențierea corelației dintre modificările ecocardiografice și enzimatică din faza acută a AVC ischemic cu leziunea ischemică insulară sau lateralizarea insulară pe de o parte, iar pe de alta parte cu mortalitatea intraspitalicească.

În țara noastră subiectul este foarte puțin abordat în lucrările științifice, pe un număr mic de pacienți și fără a fi analizați toți acești parametri (ECG, ecocardiografici și enzimatici) simultan. Desigur, nici studiul actual nu presupune un număr foarte mare de pacienți, la nivelul studiilor efectuate în alte țări, dar trebuie ținut cont pe de o parte de faptul că acest studiu este monocentric, monoautor, iar pe de altă parte de faptul că posibilitatea de a rula foarte mulți pacienți prin Unitatea de Urgențe Neurovasculare este limitată din motive organizatorice: doar un mic procent din numărul total de pacienți cu AVC acut ajung în Unitatea de Urgențe Neurovasculare, de obicei pacienți cu severitate mai mare a AVC și/sau cu multiple comorbidități asociate.

De asemenea nici în toate studiile internaționale nu sunt abordate simultan toate aceste caracteristici (ECG, ecocardiografici și enzimatici), majoritatea fiind centrate pe unul sau două aspecte. În privința analizei enzimelor cardiace în fiecare zi dintre cele 5 zile de la debutul AVC, doar un studiu internațional a fost găsit cu ocazia unei documentări extensive. Nu am găsit în literatură studii care să abordeze corelația dintre enzimele cardiace (5 zile de monitorizare) cu parametrii ecocardiografici și/sau ECG, aceasta fiind o contribuție personală importantă. Majoritatea studiilor au ales aleator o valoare a Tn sau CK-MB pentru analiză, fără a se cunoaște dacă în altă zi din faza acută a AVC ischemic rezultatele nu ar diferi semnificativ.

4.2. Pacienți și metode

4.2.1. Selecția pacienților

Studiul este unul prospectiv care a inclus 110 pacienți internați în Unitatea de Urgențe Neurovasculare a Institutului Național de Neurologie și Boli Neurovasculare, București în perioada 2016-2017, care au prezentat AVC ischemic cu debut acut (maxim 24 ore anterior internării).

4.2.2. Metode

S-au analizat:

Parametrii obținuți prin

- Monitorizarea Holter pe 24 ore – înregistrarea fiind efectuată în primele 48 de ore de la internare pentru detecția tulburărilor de ritm cardiac și a modificărilor de segment ST și, concomitent, monitor ECG continuu până la 5 zile de la internare (pentru detecția FiA).
- Ecografie cardiacă transtoracică în primele 3 zile de la internare
- Eco Doppler cervical
- CT cerebral
- RMN cerebral și angioRMN/angioCT cerebral (opțional, în funcție de caz)

Parametrii paraclinici:

- markerii cardiaci (CK, CK-MB, Tn, TnT) – dozare zilnică în primele 5 zile de la internare

4.2.3. Variabile analizate

Sunt prezentate criteriile de includere și excludere, cât și variabilele analizate. Apariția aritmiilor cardiace și/sau a modificărilor de segment ST în modificări ecocardiografice și creșterea enzimelor cardiace (CK, CKMB, Tn, TnT) au fost corelate cu:

- etiologia AVC
- localizarea AVC (insulară/non-insulară/lateralizarea insulară)
- severitatea AVC (utilizând scorul NIHSS la internare și la 7 zile)
- mortalitatea intraspitalicească

4.2.4. Colectare date.

Sunt de asemenea descrise modul de colectare al datelor.

4.2.5. Aparatură utilizată

În acest subcapitol este prezentată aparatura utilizată pentru diagnosticul imagistic al leziunilor cerebrale ischemice, pentru monitorizarea Holter, ecografia Doppler cervico-cerebrală, aparatul utilizat pentru analiza markerilor cardiaci și pentru ecografia cardiacă transtoracică.

4.2.6. Diagnosticul etiologic al AVC

Diagnosticul etiologic al AVC a fost efectuat utilizând clasificarea TOAST după efectuarea investigațiilor (CT/RMN cerebral, Eco Doppler cervical, ECG standard, Holter 24 de ore, monitor continuu ECG 5 zile și ecografie cardiacă transtoracică).

4.2.7. Profilul ecocardiografic

Sunt detaliați parametrii ecocardiografici utilizați pentru caracterizarea funcției sistolice și diastolice.

4.2.8. Severitatea AVC

Severitatea AVC ischemic a fost calculată cu ajutorul scalei NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) de către un singur neurolog atestat pentru utilizarea scalei NIHSS. Conform scalei NIHSS pacienții cu AVC au fost împărțiți în 3 categorii:

- AVC ușor (NIHSS ≤ 8 puncte)
- AVC moderat (NIHSS = 9-15 puncte)
- AVC sever (NIHSS ≥ 16 puncte).

4.2.9. Definiția factorilor de risc cardiovascular și a factorilor demografici

Au fost definiți corect factorii de risc ai pacienților incluși, cât și datele demografice

4.2.10. Metode statistice și instrumente de calcul statistic.

Analiza statistică s-a efectuat folosind testul Student pentru variabile continue cu distribuție normală și testul Mann-Whitney (MW) pentru variabile continue fără distribuție normală. Stabilirea normalității distribuției s-a realizat folosind testul Kolmogorov-Smirnov. Pentru variabilele discrete s-au utilizat testul Chi pătrat și testul exact al lui Fisher aplicate unor tabele de tip 2×2 . Testul exact al lui Fisher a fost aplicat atunci când cel puțin una dintre valorile expectate la testul Chi pătrat a fost mai mică de 5. Analiza a fost efectuată utilizând programul Excel.

4.3 Rezultate

4.3.1. Etiologia, factorii de risc și factorii demografici ai pacienților

În privința *rezultatelor* s-a observat că vârsta medie a pacienților a fost 67.2 +/-12.93 ani, iar raportul bărbați: femei a fost 64.55%:35.55%. Prevalența factorilor de risc vascular și a patologiilor asociate a fost după cum urmează – HTA 73.64%, obezitate 31.82%, DZ 23.64%, dislipidemie 46.36%, tabagism activ 50%. Consumul cronic de alcool a fost înregistrat la 27.27% dintre pacienți, istoricul de AVC la 21.82%, AIT la 1.82%, IC (clasa 1 sau 2 NYHA) la 5.45%, IM sechelar la 8,18%, demența la 10%, arteriopatie periferică la 3.64%, BPOC la 1.82%, BRC (stadiul 1 sau 2) la 0.91% din pacienți.

Clasificarea etiologică a AVC s-a efectuat pe baza criteriilor sistemului TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) în: cardioembolic (29.09%), ateroscleroza vaselor mari (50.90%) [incluzând o mică proporție ateroembolic (6.36%)], lacunar (3.64%), alte cauze (disecție de arteră carotidă internă 1.81%) și criptogenic (14.54%).

În ceea ce privește vârsta pacienților s-a observat că pacienții cu AVC cardioembolic au avut o vârstă mai înaintată (mediana 78.5, Q1-68.75, Q3-82) față de pacienții cu alte tipuri de AVC (mediana 64, Q1-56, Q3-70), rezultatele fiind semnificative statistic ($p=0.00002$).

4.3.2. Severitatea și mortalitatea AVC

Privind severitatea și mortalitatea, pacienții cu AVC cardioembolic au avut un scor NIHSS la internare a fost mai mare față de AVC-ul criptogenic ($p=0.002$), aspect menținut la 7 zile de la debutul AVC ($p=0.04$). De asemenea scorul de invaliditate măsurat pe scala mRankin la externare a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVC cardioembolic față de AVC-ul criptogenic ($p=0.03$).

În ceea ce privește scorul NIHSS la internare pentru pacienții cu AVC cardioembolic comparat cu cel aterotrombotic acesta a fost mai mare în lotul pacienților cu AVC cardioembolic, dar nu a atins semnificația statistică (16.44 ± 6.52 vs 13.5 ± 7.12 , $p=0.053$). acest aspect menținându-se și la 7 zile de la debutul AVC. De asemenea invaliditatea pe scala Rankin nu a fost semnificativă statistic mai mare la pacienții cu AVC cardioembolic față de cel aterotrombotic.

Decesul în timpul internării a survenit la 14 dintre 110 pacienți (12.72%). Cea mai frecventă cauză de deces a fost bronhopneumonia (35.71%), urmată de dimensiunea mare a

AVC (21.42%), sepsisul (21.42%), alte cauze vasculare (TEP, IM acut) 14.28%, alte cauze nevasculare (insuficiențe multiorgan, aritmii cardiace) în 7.14% din cazuri.

4.3.3. Contribuții personale privind tulburările de ritm cardiac și modificările de segment ST – corelații topografice, etiopatogenice și prognostice

Privind tulburările de ritm cardiac și modificările de segment ST, FiA a fost detectată la 35 dintre pacienți (31.81%). Dintre pacienții cu FiA 60% au fost bărbați și 40% femei.

În ceea ce privește localizarea topografică a AVC, din totalul de 110 pacienți incluși în studiu, 63 de pacienți (42.73%) au avut localizare insulară a AVC. Din cei 63 pacienți cu localizare insulară, 23 de pacienți (36.5%) au avut localizare insulară dreaptă și 40 de pacienți (63.5%) localizare insulară stângă.

În funcție de subtipul de AVC cu localizare insulară s-a observat că 29 pacienți (46.02%) au avut AVC aterotrombotic, 23 pacienți (36.5%) AVC cardioembolic și 11 pacienți (17.46%) AVC criptogenic. Localizarea insulară stângă a fost demonstrată pentru 20 de pacienți (50%) cu AVC aterotrombotic, 11 pacienți (27.5%) cu AVC cardioembolic și 9 pacienți (22.5%) cu AVC criptogenic. Localizarea insulară dreaptă a fost demonstrată pentru 10 pacienți cu AVC aterotrombotic (43.47%), 12 pacienți (52.17%) cu AVC cardioembolic și 1 pacient (4.36%) cu AVC criptogenic.

A fost analizată corelația dintre leziunea ischemică cu localizare insulară și aritmiile cardiace. În ceea ce privește detecția FiA nu s-a observat o corelație semnificativă statistic între detecția FiA și implicarea insulară și nici o corelație cu lateralizarea insulară stângă-dreapta. De asemenea nu s-a evidențiat o corelație semnificativă statistic între localizarea insulară sau lateralizarea insulară și alte tipuri de aritmii cardiace (extrasistole supraventriculare (ExS), extrasistole ventriculare (ExV), cuplete de ExV, bigeminism, trigeminism, salve de ExV, salve de ExS sau modificări ale alurii ventriculare.

Subdenivelarea maximă de segment ST s-a corelat semnificativ statistic cu lateralizarea insulară, fiind mai mare la cei cu leziuni insulare stângi față de leziunile insulare drepte. Supradenivelarea de segment ST nu a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu leziunile insulare și nici nu s-a corelat cu lateralizarea insulară.

La analiza aritmiilor cardiace pe subtipurile de AVC (conform clasificării TOAST) s-a observat că la pacienții cu AVC cardioembolic față de alte tipuri de AVC (non-cardioembolice) s-au înregistrat semnificativ statistic ($p=0.04$) mai multe extrasistole ventriculare (ExV) în cuplete și bigeminism cu ExV.

Din punct de vedere al corelației dintre aritmiile cardiace și mortalitatea intraspitalicească (înregistrată în 12.72% din cazuri, 14 dintre 110 pacienți) a existat o tendință de asociere doar cu numărul de salve de ExV, dar fără a atinge o semnificație statistică ($p=0.08$).

4.3.4. Contribuții personale privind aspectele ecocardiografice – corelații etioptogenice, topografice și prognostice

Au fost analizați parametrii ecocardiografici pentru disfuncția diastolică la pacienții cu AVC cardioembolic și pacienții cu alte tipuri de AVC ischemic. AVC-ul cardioembolic față de AVC-ul noncardioembolic s-a corelat semnificativ statistic cu dimensiuni mai mari ale AS ($p=0.004$), cu o arie mai mare a AS ($p=2E-06$) și cu un volum mai mare al AS ($p=3E-05$). AVC-ul cardioembolic față de AVC-ul non-cardioembolic s-a corelat semnificativ statistic cu o disfuncție diastolică mai mare reflectată de raportul E/A ($p=0.02$), de raportul E/e' ($p=0.005$), de raportul E/Vp ($p=0.009$) și de valoarea mai mare a timpul de decelerare al undei E ($p=0.0002$).

AVC-ul cardioembolic față de AVC-ul noncardioembolic s-a corelat semnificativ statistic cu dimensiuni mai mari ale atriului drept ($p=0.02$) și cu dimensiuni mai mari ale ventriculului drept ($p=0.03$). De asemenea la pacienții cu AVC cardioembolic față de celelalte subtipuri de AVC s-a observat o tendință mai pronunțată către hipertensiune pulmonară (HTP), TAP (timpul de ascensiune în artera pulmonară) fiind mai mic la acești pacienți ($p=0.03$).

La analiza de subgrup a pacienților cu afectare insulară/non-insulară în funcție de disfuncția sistolică, s-a observat că localizarea insulară se corelează semnificativ statistic cu un grad mai mare de disfuncție sistolică reflectată în valoarea IVT TEVS ($p=0.04$) față de localizarea non-insulară.

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între afectarea insulară și non-insulară pentru parametrii de disfuncție diastolică. În ceea ce privește lateralizarea insulară s-au obținut date semnificative statistic și pentru disfuncția sistolică și pentru cea diastolică.

Comparativ cu localizarea insulară stângă, localizarea insulară dreaptă s-a corelat semnificativ statistic cu un grad de disfuncție sistolică (reflectată de valoarea IVT TEVS) mai mare ($p=0.02$).

Localizarea insulară dreaptă, față de localizarea insulară stângă, s-a corelat semnificativ statistic cu un grad de disfuncție diastolică (reflectată de timpul de relaxare izovolumetrică) mai mare ($p=0.04$).

În ceea ce privește severitatea și mortalitatea intraspitalicească, s-a observat că pacienții cu AVC sever (catalogați din punct de vedere clinic ca un scor NIHSS ≥ 16 puncte) au avut, în medie, un grad mai mare de disfuncție sistolică (reflectată de viteza undei S) față de AVC-ul ischemic moderat (catalogați din punct de vedere clinic ca un scor NIHSS între 9-15 puncte), rezultatele fiind semnificative statistic ($p=0.04$).

Mortalitatea intraspitalicească s-a corelat cu disfuncția sistolică, pacienții care au decedat pe parcursul spitalizării având în medie valori mai mari ale vitezei undei S față de pacienții care nu au decedat ($p=0.04$).

Nu au existat modificări semnificative statistice privind disfuncția sistolică între AVC-ul ischemic ușor sau moderat. De asemenea nu au existat modificări semnificative statistic ale disfuncției diastolice privind severitatea AVC (din punct de vedere clinic prin folosirea scorului NIHSS).

4.3.5. Contribuții personale privind enzimele cardiace în AVC-ul ischemic acut – corelații temporale, etiologice, topografice și prognostice

A fost analizată corelația dintre creșterile enzimatice și mortalitatea intraspitalicească.

Așadar, pacienții au fost împărțiți în 2 categorii în funcție de nivelul valorilor TnT cu valori normale $\leq 0.02\text{ng/ml}$ și valori crescute ale TnT ($>0.02\text{ng/ml}$). Această valoare a fost aleasă ținând cont de rezultatele oferite de laborator.

În urma acestei analize s-a observat că, din totalul de 110 pacienți, 60.86% dintre aceștia au avut valori crescute ale TnT, indiferent de ziua de monitorizare, alegându-se ziua cu valoarea cea mai mare a TnT.

Aceeași împărțire a pacienților a fost efectuată și pentru valoarea CK-MB (pacienți cu valori normale ale CK-MB $\leq 25\text{UI/L}$ și valori crescute ale CK-MB $>25\text{UI/L}$), ținând cont de rezultatele oferite de laborator. Din totalul de pacienți analizați, 36.52% au avut valori peste limita normală a CK-MB, alegându-se ziua cu valoarea cea mai mare a CK-MB.

În privința vârstei și sexului pacienților nu s-au obținut diferențe semnificative statistic între pacienții cu valori crescute ale TnT sau CK-MB față de pacienții cu valori normale.

La analiza corelației valorii TnT $>0.02\text{ng/ml}$ din fiecare cele 5 zile cu localizarea insulară în ziua a 4-a valoarea acestora s-a corelat semnificativ statistic cu afectarea

insulară ($p=0.03$). Nu a fost observată o corelație semnificativă statistic cu lateralizarea insulară.

La analiza corelației valorii CK-MB >25 UI/L din fiecare cele 5 zile cu localizarea insulară în ziua a 4-a valoarea acesteia s-a corelat semnificativ statistic cu afectarea insulară ($p=0.02$). Nu a fost observată o corelație semnificativă statistic cu lateralizarea insulară.

Privind severitatea AVC, a fost studiată valoarea CK-MB peste limita normalului din fiecare cele 5 zile de monitorizare la pacienții cu scor NIHSS <16 (AVC ușor și moderat) și cei cu scor NHSS ≥ 16 (AVC sever). Doar pentru valoarea CK-MB din ziua a 4-a s-a observat o corelație semnificativă cu severitatea AVC ($p=0.03$).

Valorile TnT din fiecare cele 5 zile de monitorizare la pacienții cu scor NIHSS <16 (AVC ușor și moderat) și cei cu scor NHSS ≥ 16 (AVC sever) nu s-au corelat semnificativ statistic cu severitatea AVC.

Privind mortalitatea pe termen scurt, atât valoarea TnT peste limita normală din ziua 4, cât și valoarea CK-MB peste limita de referință din zilele 1, 2, 3, 4, 5 s-au corelat semnificativ statistic cu decesul intraspitalicesc.

La analiza corelației dintre valoarea CK-MB și TnT peste limita normalului comparativ cu cei cu valori normale în fiecare dintre cele 5 zile de monitorizare și aritmiile cardiace sau modificările de segment ST înregistrate la *monitorizarea Holter*, nu s-a obținut diferențe semnificativ statistice, modificările ischemice evidențiate ECG nefiind mai mult întâlnite la pacienții cu valori crescute ale TnT sau CK-MB.

Privind *parametrii ecocardiografici*, au fost studiate valoarea CK-MB și TnT peste limita normalului comparativ cu cei cu valori normale în fiecare dintre cele 5 zile de monitorizare.

Față de pacienții cu valori normale ale TnT, pacienții cu valori ale TnT peste limita normalului au avut, în medie, un grad semnificativ statistic mai mare ($p=0.03$) de disfuncție sistolică, reflectată de nivelul fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng și de valoarea integralei viteză-timp în tractul de ejeție al ventriculului stâng ($p=0.02$).

Față de pacienții cu valori normale ale TnT, pacienții cu valori ale TnT peste limita normalului au avut, în medie, un grad semnificativ statistic mai mare ($p=0.04$) de disfuncție diastolică, reflectată de valoarea timpului de relaxare izovolumetrică.

4.3.6. Cazuri particulare

În acest subcapitol sunt prezentate 3 cazuri clinice sugestive pentru complicațiile cardiace la pacienții cu AVC ischemic acut.

4.4. Discuții

4.4.1. Modificări electrocardiografice

4.4.2. Ecografia cardiacă

4.4.3. Enzime cardiace

În acest subcapitolul sunt discutate toate aceste rezultate și efectuată o comparare cu datele din literatură.

Fiind vorba de un studiu extensiv, cu multe variabile analizate, în tabelul următor sunt redate principalele asocieri semnificative ale studiului actual.

Tabel 4.123. Principalele corelații dintre AVC-ul ischemic acut și evenimentele cardiace

Severitatea AVC (NIHSS$\geq$16)
Clinic
• AVC cardioembolic
Paraclinic
• Disfuncția sistolică • CK-MB
Mortalitatea (12.72%)
• Tahicardia paroxistică ventriculară • Disfuncția sistolică • TnT>0.02ng/ml • CK-MB>25UI/L • Severitatea AVC
Localizarea insulară (42.73%)
• Disfuncția sistolică • TnT>0.02ng/ml • CK-MB>25UI/L
Insula dreaptă (36.5%)
• Disfuncția diastolică

• Disfuncția sistolică
Insula stângă (63.5%) • Subdenivelarea maximă de segment ST
AVC cardioembolic • Extrasistolele ventriculare în cuplete și bigeminism • Disfuncția diastolică • AD, VD • HTP
TnT • Disfuncția sistolică • Disfuncția diastolică • PP • SIV

5. Concluzii și contribuții personale

Principalele concluzii ale studiului sunt următoarele:

1. Aritmiile cardiace din faza acută a AVC ischemic (FiA și alte tipuri de aritmii) și modificările alurii ventriculare nu s-au corelat cu localizarea sau lateralizarea insulară. FiA a fost cel mai probabil cauza AVC-ului ischemic cardioembolic, și nu consecința leziunilor ischemice cerebrale.
2. Subdenivelarea de segment ST s-a corelat semnificativ statistic cu leziunile insulare stângi, ceea ce susține parțial o cauză neurogenă (dezechilibre vegetative secundare) pentru ischemia cardiacă la pacienții cu această localizare a AVC.
3. Disfuncția sistolică s-a corelat cu localizarea insulară, și cu severitatea AVC. Lateralizarea insulară s-a asociat cu ambele tipuri de disfuncție (sistolică și diastolică - mai severe pentru localizarea insulară dreaptă față de localizarea insulară stângă). Aceste date dovedesc parțial implicarea neurogenă insulară în modificările structurale cardiace.
4. AVC-ul cardioembolic a avut o severitate mai mare clinică, o tendință mai accentuată la disfuncție diastolică și HTP și a asociat mai multe extrasistolele ventriculare în cuplete și bigeminism. Disfuncția diastolică și tahicardia paroxistică ventriculară pot fi predictorii pentru apariția FiA.
5. **Prezența tahicardiei ventriculare paroxistice nesuținute și a disfuncției diastolice ar trebui să reprezinte criterii de selecție pentru monitorizarea ECG prelungită privind riscul de apariție a FiA.**
6. 60.86% dintre pacienți au avut cel puțin o valoare crescută a TnT, iar 36.52% au avut cel puțin o valoare crescută a CK-MB.
7. Pacienții cu valori crescute ale TnT sau CK-MB nu au asociat semnificativ statistic mai multe aritmii cardiace sau modificări sugestive de ischemie cardiacă la monitorizarea Holter.
8. Pacienții cu valoarea TnT crescută (ziua 2) au avut o tendință mai mare către disfuncție diastolică și sistolică față de pacienții cu valori normale ale TnT. Corelația cu disfuncția cardiacă nu a fost observată pentru valorile CK-MB peste limita normalului. TnT este un parametru mult mai fiabil pentru a evidenția suferința cardiacă ischemică cronică.

9. Valorile TnT și CK-MB (în ziua 4) s-au corelat semnificativ statistic cu afectarea insulară. Aceasta poate fi datorată edemului cerebral mai mare din aceste zile care ar putea determina o exacerbare a activității simpatice.
10. În privința vârstei, sexului pacienților și etiologiei AVC nu s-au obținut diferențe semnificative statistic între pacienții cu valori crescute ale TnT sau CK-MB față de pacienții cu valori normale.
11. Mortalitatea intraspitalicească s-a corelat cu severitatea AVC, creșterea valorilor TnT și CK-MB, disfuncția sistolică și tahicardia paroxistică ventriculară.
12. Creșterea TnT are cel mai probabil un mecanism mixt (IC cronică și hiperactivitate vegetativă), iar creșterea CK-MB cel mai probabil nu are origine cardiacă ischemică, ci musculară.
- 13. Creșterile TnT și CK-MB sunt mai degrabă indicatori pentru un prognostic mai sever al unui AVC de mari dimensiuni decât să reflecte o cauză cardiacă independentă de mortalitate.**

Prezența tahicardiei ventriculare paroxistice nesuținute și a disfuncției diastolice ar trebui să reprezinte criterii de selecție pentru monitorizarea ECG prelungită în vederea detecției FiA. O rată mai mare de detecție a FiA ar permite creșterea numărului de pacienți care ar putea beneficia de tratamentul anticoagulant pentru profilaxia secundară a recurenței AVC, indiferent dacă FiA a fost cauza sau consecința AVC, la ora actuală nefiind dovedită existența unei diferențe cu privire la riscul de cardioembolism între cele două variante (cauză față de consecință).

O stratificare corectă a riscului de aritmii cu potențial sever este extrem de importantă la pacienții cu AVC ischemic acut. Deși majoritatea aritmiilor cardiace potențial severe apar în primele 24 de ore de la debutul AVC, în cazuri corect selecționate monitorizarea (indiferent de metoda aleasă) poate continua până la 5 zile de la debut pentru pacienții cu risc crescut de aritmii maligne.

Privind enzimele cardiace, valoarea TnT și a CK-MB a fost legată de severitatea AVC, ceea ce denotă că în cazuri bine selecționate dozarea enzimelor cardiace poate fi utilă pentru stratificarea riscului de complicații cardiace. Totuși concluzia privind modificările enzimatică în AVC-ul ischemic acut este că valorile crescute ale TnT sunt mai degrabă legate de disfuncția cardiacă cronică (demonstrată prin dozările seriate care nu au confirmat un IM acut) și reprezintă un factor de prognostic negativ. Pacienții cu aceste asocieri necesită continuarea screeningului pentru boli cardiace structurale și de natură

ischemică și reevaluarea terapeutică. Nu se poate afirma că dozarea TnT și a CK-MB trebuie efectuată de rutină la toți pacienții cu AVC acut, fiind o metodă costisitoare și care nu a adus suplimentar un beneficiu net. Cel mult, consider că ar fi necesară efectuarea de studii pe loturi mai mari de pacienți care să aibă ca obiectiv dozarea TnT doar în ziua 4 de la debut în cazul AVC-ului ischemic sever, pentru a reconfirma asocierea creșterii acestora cu un risc mai mare de mortalitate pe termen scurt.

Contribuții personale

Una dintre contribuțiile personale privind complicațiile cardiace în faza acută a AVC ischemic este corelarea tuturor celor trei aspecte cardiace importante (ECG, enzime cardiace și ecografie cardiacă) cu AVC-ul ischemic acut, majoritatea studiilor anterioare concentrându-se pe corelații restrânse.

Corelația dintre tahicardia paroxistică ventriculară și AVC-ul ischemic cardioembolic (capitolul 4.3.3.) reprezintă o contribuție personală importantă, deoarece în literatură există doar un studiu despre această asociere care a demonstrat că nu există diferențe între subtipurile de AVC ischemic și prevalența aritmiilor cardiace.

O altă contribuție personală importantă este demonstrarea că AVC-ul cardioembolic se asociază cu o tendință mai mare la HTP (capitolul 4.3.3., tabel 4.35.) , deoarece în urma unei căutări extensive nu am găsit alte studii care să analizeze indicatorii de HTP la pacienții cu AVC ischemic acut. Demonstrarea HTP ar putea fi importantă în selectarea pacienților cu AVC acut pentru un tratament adecvat, vizând scăderea riscului complicațiilor cardio-pulmonare ulterioare.

Corelarea profilului temporal al enzimelor cardiace (CK-MB și TnT) la pacienții cu AVC ischemic acut cu localizarea AVC, cu parametrii ECG și cu parametrii ecocardiografici reprezintă un aport personal important, demonstrând că sunt corelate semnificativ cu afectarea insulară (4.3.5., tabel 4.78.) și mortalitatea pe termen scurt (capitol 4.3.5., fig.4.106, fig. 4.107., fig 4.108., fig. 4.109., fig. 4.110., fig. 4.111.). Această corelație poate reprezenta un nou punct de plecare pentru cercetările viitoare, până la momentul actual în majoritatea studiilor alegându-se doar o valoare a enzimelor cardiace din zile diferite, cu rezultate contradictorii. Continuarea studiului actual cu un număr mai mare de pacienți și metode de investigare complementare cardiace ar putea susține mai clar natura neurogenă (legată de afectarea insulară) a creșterii enzimelor cardiace din ziua 4 de la debutul AVC și ar putea aduce mai multe explicații privind mecanismele fiziopatologice.

În concluzie, complicațiile cardiace sunt frecvente la pacienții cu AVC ischemic acut, unele putând fi potențate de hiperactivitatea vegetativă. Monitorizarea atentă a pacienților cu risc crescut de complicații cardiace poate schimba prognosticul pe termen scurt.

Bibliografie

Abboud, H. *et al.* (2006) 'Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death', *Annals of Neurology*, 59(4), pp. 691–699. doi: 10.1002/ana.20806.

Adams, R. J. *et al.* (2003) 'Coronary Risk Evaluation in Patients With Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association', *Circulation*, 108(10), pp. 1278–1290. doi: 10.1161/01.CIR.0000090444.87006.CF.

Alberts, V. P. *et al.* (2010) 'Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study.', *European journal of epidemiology*. Springer, 25(11), pp. 807–12. doi: 10.1007/s10654-010-9520-y.

Di Angelantonio, E. (2005) 'Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(1), pp. 76–81. doi: 10.1136/jnnp.2004.041491.

Appelros, P., Nydevik, I. and Viitanen, M. (2003) 'Poor outcome after first-ever stroke: Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year', *Stroke*, 34(1), pp. 122–126. doi: 10.1161/01.STR.0000047852.05842.3C.

Assadi, A. R., Editor, C. and Lange, R. A. (2013) 'Heart Nerve Anatomy', pp. 1–8.

Ay, H. *et al.* (2006) 'Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury', *Neurology*, 66(9), pp. 1325–1329. doi: 10.1212/01.wnl.0000206077.13705.6d.

Ay, H., Arsava, E. M. and Saribaş, O. (2002) 'Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin: comparison with troponin T levels.', *Stroke*. American Heart Association, Inc., 33(1), pp. 286–9. doi: 10.1161/HS0102.101544.

Bangalore, S., Yao, S.-S. and Chaudhry, F. A. (2007) 'Role of Left Atrial Size in Risk Stratification and Prognosis of Patients Undergoing Stress Echocardiography', *Journal of the American College of Cardiology*, 50(13), pp. 1254–1262. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.025.

Béjot, Y. *et al.* (2016) 'Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century', *La Presse Médicale*, 45(12), pp. e391–e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.

Bolívar, J. J. (2013) 'Essential hypertension: An approach to its etiology and neurogenic pathophysiology', *International Journal of Hypertension*, 2013. doi: 10.1155/2013/547809.

Chen, P.-S. *et al.* (2014) 'Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy.', *Circulation research*. American Heart Association, Inc., 114(9), pp. 1500–15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.

Christensen, H. *et al.* (2005) 'Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(2), pp. 269–271. doi: 10.1136/jnnp.2004.037531.

Chung, M. K. *et al.* (2001) 'C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation.', *Circulation*. American Heart Association, Inc., 104(24), pp. 2886–91. doi: 10.1161/HC4901.101760.

Colivicchi, F. *et al.* (2005) 'Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke', *Stroke*, 36(8), pp. 1710–1715. doi: 10.1161/01.STR.0000173400.19346.bd.

Cuadrado-Godia, E., Ois, A. and Roquer, J. (2010) 'Heart failure in acute ischemic stroke.', *Current cardiology reviews*. Bentham Science Publishers, 6(3), pp. 202–13. doi: 10.2174/157340310791658776.

Daniele, O. *et al.* (2002) 'Stroke and cardiac arrhythmias', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 11(1), pp. 28–33. doi: 10.1053/jscd.2002.123972.

Etgen, T. *et al.* (2005) 'Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis', *Stroke*, 36(2), pp. 270–275. doi: 10.1161/01.STR.0000151364.19066.a1.

Fatema, K. *et al.* (2008) 'Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study', *European Journal of Echocardiography*. Oxford University Press, 10(2), pp. 282–286. doi: 10.1093/ejechocard/jen235.

Friberg, L. *et al.* (2014) 'High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke', *Stroke*, 45(9), pp. 2599–2605. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006070.

Goldstein, D. S. (1979) 'The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings.', *Stroke*. American Heart Association, Inc., 10(3), pp. 253–9. doi: 10.1161/01.STR.10.3.253.

González Toledo, M. E. *et al.* (2013) 'Atrial Fibrillation Detected after Acute Ischemic Stroke: Evidence Supporting the Neurogenic Hypothesis', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), pp. e486–e491. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.015.

Haft, J. I. and Teichholz, L. E. (2013) 'High Incidence of Atrial Fibrillation or Flutter

in Stroke Patients Who Have the Clinical Risk Factors for Stroke.’, *Journal of atrial fibrillation*. CardioFront, LLC, 6(2), p. 881. doi: 10.4022/jafib.881.

Hart, R. G. *et al.* (2014) ‘Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct.’, *The Lancet. Neurology*. Elsevier, 13(4), pp. 429–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.

Hays, A. G. *et al.* (2006) ‘Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population.’, *Stroke*. NIH Public Access, 37(7), pp. 1715–9. doi: 10.1161/01.STR.0000227121.34717.40.

Jensen, J. K., Atar, D. and Mickley, H. (2007) ‘Mechanism of Troponin Elevations in Patients With Acute Ischemic Stroke’, *The American Journal of Cardiology*. Excerpta Medica, 99(6), pp. 867–870. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2006.10.052.

Kappelle, L. J. and van der Worp, H. B. (2004) ‘Treatment or prevention of complications of acute ischemic stroke’, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Current Medicine Group, 4(1), pp. 36–41. doi: 10.1007/s11910-004-0009-5.

Kerr, G. *et al.* (2009) ‘Elevated troponin after stroke: a systematic review.’, *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. Karger Publishers, 28(3), pp. 220–6. doi: 10.1159/000226773.

Klingelhöfer, J. and Sander, D. (1997) ‘Cardiovascular consequences of clinical stroke.’, *Bailliere’s clinical neurology*, 6(2), pp. 309–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9483296> (Accessed: 10 December 2017).

Korpelainen, J. T. *et al.* (1997) ‘Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke.’, *Stroke*. American Heart Association, Inc., 28(11), pp. 2150–4. doi: 10.1161/01.STR.28.11.2150.

Langhorne, P. *et al.* (2000) ‘Medical complications after stroke: A multicenter study’, *Stroke*, 31(6), pp. 1223–1229. doi: 10.1161/01.STR.31.6.1223.

Liu, X. *et al.* (2014) ‘Prognostic significance of admission levels of cardiac indicators in patients with acute ischaemic stroke: Prospective observational study’, *Journal of International Medical Research*, 42(6), pp. 1301–1310. doi: 10.1177/0300060514549217.

Manea, Maria Mirabela; Dragos, Dorin; Moldoveanu, Vladimir; Popa, Constantin; Tuta, S. (2017) ‘CARDIAC CHANGES IN ACUTE ISCHEMIC STROKE.’, *Romanian Journal of Neurology*, 16(1), pp. 15–20. Available at: <https://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=18438148&AN=123022646&h=kFjNELJLIPatfQpRp2wkA0msr%2FvMnjN>

aCSO44PbixaRJbZpvTxjdj5VHBxNsnAcQ3o20TvtqFbecwQOtr5sA%3D%3D&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal= (Accessed: 22 July 2018).

Missov, E. and Mair, J. (1999) 'A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T', *American Heart Journal*. Mosby, 138(1), pp. 95–99. doi: 10.1016/S0002-8703(99)70252-8.

Myers, M. G. *et al.* (1982) 'Cardiac Sequelae of Acute Stroke*', *Stroke*, 13(6). Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/strokeaha/13/6/838.full.pdf> (Accessed: 10 December 2017).

Nagai, M., Hoshide, S. and Kario, K. (2010) 'The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis.', *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. Elsevier, 4(4), pp. 174–82. doi: 10.1016/j.jash.2010.05.001.

Ng, Y. S. *et al.* (2007) 'Comparison of Clinical Characteristics and Functional Outcomes of Ischemic Stroke in Different Vascular Territories', *Stroke*, 38(8), pp. 2309–2314. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.475483.

Numminen, H. *et al.* (2000) 'Decreased severity of brain infarct can in part explain the decreasing case fatality rate of stroke.', *Stroke*. American Heart Association, Inc., 31(3), pp. 651–5. doi: 10.1161/01.str.0000047852.05842.3c.

Oppenheimer, S. (2006) 'Cerebrogenic cardiac arrhythmias', *Clinical Autonomic Research*, 16(1), pp. 6–11. doi: 10.1007/s10286-006-0276-0.

Oppenheimer, S. M., Kedem, G. and Martin, W. M. (1996) 'Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans', *Clinical Autonomic Research*. Springer-Verlag, 6(3), pp. 131–140. doi: 10.1007/BF02281899.

Ozdemir, O. and Hachinski, V. (2008) 'Brain lateralization and sudden death: its role in the neurogenic heart syndrome.', *Journal of the neurological sciences*. Elsevier, 268(1–2), pp. 6–11. doi: 10.1016/j.jns.2007.11.009.

Pritchett, A. M. *et al.* (2005) 'Diastolic dysfunction and left atrial volume: A population-based study', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier, 45(1), pp. 87–92. doi: 10.1016/J.JACC.2004.09.054.

Puleo, P. R. *et al.* (1990) 'Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB.', *Circulation*, 82(3), pp. 759–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203554> (Accessed: 10 December 2017).

Qureshi, W. *et al.* (2014) 'Risk factors for atrial fibrillation in patients with normal versus dilated left atrium (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study).', *The American journal of cardiology*. Elsevier, 114(9), pp. 1368–72. doi:

10.1016/j.amjcard.2014.07.073.

Rosenberg, M. A. *et al.* (2012) 'Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study', *European Heart Journal*. Oxford University Press, 33(7), pp. 904–912. doi: 10.1093/eurheartj/ehr378.

Ruthirago, D. *et al.* (2016) 'Cardiac Arrhythmias and Abnormal Electrocardiograms After Acute Stroke', *The American Journal of the Medical Sciences*, 351(1), pp. 112–118. doi: 10.1016/j.amjms.2015.10.020.

Ryu, W.-S. and Bae, E.-K. (2017) 'Left ventricular diastolic dysfunction and arterial occlusion in ischemic stroke related to atrial fibrillation', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. W.B. Saunders, 26(4), p. 914. doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2016.11.109.

Semplicini, A. and Calò, L. (2005) 'Administering antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: timing is everything.', *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Canadian Medical Association, 172(5), pp. 625–6. doi: 10.1503/cmaj.1041393.

Seo, J.-Y. *et al.* (2014) 'Implication of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Cryptogenic Ischemic Stroke', *Stroke*, 45(9). Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/45/9/2757> (Accessed: 3 June 2017).

Sposato, L. A. and Hachinski, V. (2017) 'Right insular cortex involvement is consistently associated with death after ischaemic stroke', *European Journal of Neurology*, 24(1), pp. 1–2. doi: 10.1111/ene.13174.

Sposato, L. A., Riccio, P. M. and Hachinski, V. (2014) 'Poststroke atrial fibrillation: cause or consequence? Critical review of current views', *Neurology*, 82(13), pp. 1180–1186. doi: 10.1212/WNL.0000000000000265.

Sudoh, T. *et al.* (1988) 'A new natriuretic peptide in porcine brain', *Nature*, 332(6159), pp. 78–81. doi: 10.1038/332078a0.

Taggart, P. (2013) 'Brain-heart interactions and cardiac ventricular arrhythmias.', *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. Springer, 21(2), pp. 78–81. doi: 10.1007/s12471-012-0365-8.

Taylor, E. W., Jordan, D. and Coote, J. H. (1999) 'Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates.', *Physiological reviews*, 79(3), pp. 855–916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390519> (Accessed: 27 November 2017).

Tiwari, S. *et al.* (2015) 'Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010.', *Heart (British Cardiac Society)*. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society, 101(16), pp. 1302–8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307438.

Tsang, T. S. . *et al.* (2002) 'Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier, 40(9), pp. 1636–1644. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02373-2.

Tsang, T. S. M. *et al.* (2004) 'Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients >=65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation.', *The American journal of cardiology*. Elsevier, 93(1), pp. 54–8. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2003.09.012.

Vaziri, S. M. *et al.* (1994) 'Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study.', *Circulation*. American Heart Association, Inc., 89(2), pp. 724–30. doi: 10.1161/01.CIR.89.2.724.

Wira, Ch. *et al.* (2011) 'Cardiac complications in acute ischemic stroke', *WestJEM*, 12(4), pp. 54–59.

Lucrări științifice publicate reviste B+

Maria Mirabela Manea, Dorin Dragoș, Vladimir Moldoveanu, Constantin Popa, Sorin Tuta. Cardiac changes in acute ischemic stroke. Romanian Journal of Neurology (B+). Vol XVI, No1, pag 15-20, 2017. <http://rjn.com.ro/rjn-vol-xvi-no-1-year-2017/>.

Manea Maria Mirabela, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa Constantin. Brain-heart axis - Review Article. Journal of Medicine and Life (B+), vol. 8, ISS 3, pag 266-271, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556904/>.

Prezentări conferințe internaționale

Maria Mirabela Manea, Dorin Dragos, Constantin Popa, Sorin Tuta. Insular involvement in ischemic stroke does not increase risk for cardiac arrhythmias and in-hospital mortality. Abstract în European Stroke Journal Vol 3 (1), pag 514. Poster, a 4-a Conferință a Organizației Europene de AVC 2018.

Maria Mirabela Manea, Dorin Dragos, Ana Maria Dobri, Emanuel Stoica, Adrian Bucsa, Ioana Marinica, Sorin Tuta. Poster -Acute myocardial infarction following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Abstract în Mind & Brain, ISSN 2469-5748, pag 97-98. 57th INPC, 2017.

Prezentări conferințe naționale

Maria Mirabela Manea. Infarctul miocardic asociat cu accidentul vascular cerebral. Prezentare orală - al 15-lea Congres al Societății Române de Neurologie, 10-12 mai 2017. Abstract în Romanian Journal of Neurology (B+), vol. XVI, sup.1/2017, ISSN 1843-8148, pag 19, 20.

Maria Mirabela Manea, Dorin Dragoș, Vladimir Moldoveanu, Sorin Tuță, Constantin Popa. Aspecte clinice și paraclinice ale modificărilor cardiace în AVC ischemic acut. Prezentare orală - a 19 a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 2016. Abstract în Revista Română de STROKE (AVC) nr.1/2016 ISSN 1582-3172.

Maria Mirabela Manea, D.Dragos, C.Popa, S.Tuta. Tromboliza în accidentul vascular cerebral durează o ora. Prevenția este pe termen lung. Poster- al 14 lea Congres al Societății Române de Neurologie, 2016. Abstract în Romanian Journal of Neurology (B+), vol. XV, sup.1/2016, ISSN 1843-8148, pag 37, 38.

Maria Mirabela Manea, Vladimir Moldoveanu, Sorin Tuță, Constantin Popa. Modificări cardiace induse de accidentul vascular acut. Prezentare orală - a 18-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 2015. Abstract în Revista Română de STROKE (AVC) nr.1/2015 ISSN 1582-3172.