

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

**DISFUNCȚIA CARDIACĂ A PACIENTULUI CU  
HEMORAGIE SUBARAHNOIDIANĂ  
NONTRAUMATICĂ: MONITORIZARE,  
FACTORI DE PROGNOSTIC**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. IACOB GABRIEL**

**Student-doctorand:**

**STOICA (UNGUREANU) RALUCA**

**ANUL 2023**

## Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate.....	5
Lista cu abrevieri și simboluri.....	7
Introducere.....	10
I. Statusul actual al cunoașterii.....	15
1. Generalități referitoare la HSA nontraumatică.....	15
1.1. Etiologie și clasificare.....	15
1.2. Epidemiologie.....	17
1.2.1. HSA anevrismală.....	17
1.2.2. HSA nonanevrismală perimezencefalică.....	18
1.3. Factori de risc.....	18
1.3.1. HSA anevrismală.....	18
1.3.2. HSA nonanevrismală perimezencefalică.....	20
1.4. Patogeneză.....	20
1.4.1. HSA anevrismală.....	20
1.4.2. HSA nonanevrismală.....	21
1.5. Tablou clinic și complicații.....	21
1.5.1. HSA anevrismală.....	21
1.5.2. HSA nonanevrismală.....	22
1.6. Diagnostic și gradare severitate.....	23
1.6.1. HSA anevrismală.....	23
1.6.2. HSA nonanevrismală.....	24
1.7. Principii de tratament.....	24
1.7.1. HSA anevrismală.....	24
1.7.2. HSA nonanevrismală.....	26
1.8. Prognostic.....	26
1.8.1. HSA anevrismală.....	26
1.8.2. HSA nonanevrismală.....	26
2. <b>Disfuncția cardiacă asociată patologiei intracraniene.....</b>	<b>27</b>
2.1. Fiziopatologia disfuncției cardiace asociate patologiei intracraniene.....	27
2.2. Manifestări cardiace în cazul pacienților cu HSA nontraumatică.....	29
2.2.1. HSA anevrismală.....	29

2.2.2.	HSA nonanevrismală.....	39
II.	<b>Contribuții personale.....</b>	<b>40</b>
3.	<b>Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....</b>	<b>40</b>
4.	<b>Metodologia generală a cercetării.....</b>	<b>41</b>
4.1.	Includerea pacienților.....	41
4.2.	Date colectate.....	42
4.2.1.	Electrocardiografie.....	43
4.2.2.	Troponină I cardiacă.....	44
4.2.3.	NT-proBNP.....	45
4.2.4.	Modificări ecocardiografice.....	45
4.3.	Diagnostic și tratament.....	46
4.4.	Analiza statistică a datelor.....	46
5.	<b>Rezultate.....</b>	<b>48</b>
5.1.	Caracteristici generale ale populației de studiu.....	48
5.1.1.	Caracteristici generale ale pacienților cu HSA anevrismală.....	49
5.1.2.	Caracteristici generale ale pacienților cu HSA nontraumatică, nonanevrismală.....	49
5.2.	Factori de risc pentru HSA nontraumatică.....	50
5.3.	Tabloul clinic al HSA nontraumatice.....	50
5.4.	Diagnosticul și gradarea severității HSA nontraumatice.....	51
5.4.1.	Diagnosticul și gradarea severității HSA anevrismale .....	51
5.4.2.	Diagnosticul și gradarea severității HSA nontraumatice, nonanevrismale.....	52
5.5.	Tratamentul pacienților cu HSA nontraumatică.....	53
5.6.	Complicații neurologice ale pacienților cu HSA nontraumatică.....	53
5.7.	Supraviețuirea pacienților cu HSA nontraumatică.....	54
5.8.	Parametrii cardiovasculari ai pacienților cu HSA nontraumatică.....	54
5.8.1.	Parametrii cardiovasculari ai pacienților cu HSA nontraumatică, din ziua 1 de internare.....	54
5.8.2.	Parametrii cardiovasculari ai pacienților cu HSA nontraumatică, din ziua 2 de internare.....	56
5.8.3.	Parametrii cardiovasculari ai pacienților cu HSA nontraumatică, din ziua 3 de internare.....	57
5.9.	Modificările electrocardiografice la pacienții cu HSA nontraumatică.....	59

5.9.1.	Modificări ECG la pacienții cu HSA anevrismală.....	63
5.9.2.	Modificări ECG la pacienții cu HSA nontraumatică, nonanevrismală.....	76
5.10.	Troponina la pacienții cu HSA nontraumatică.....	77
5.10.1.	Troponina la pacienții cu HSA anevrismală.....	83
5.10.2.	Troponina la pacienții cu HSA nontraumatică, nonanevrismală.....	103
5.11.	NT-proBNP la pacienții cu HSA nontraumatică.....	104
5.11.1.	NT-proBNP la pacienții cu HSA anevrismală.....	105
5.11.2.	NT-proBNP la pacienții cu HSA nontraumatică, nonanevrismală.....	113
5.12.	Modificările ecocardiografice la pacienții cu HSA nontraumatică.....	109
5.12.1.	Modificările ecocardiografice la pacienții cu HSA anevrismală.....	111
5.12.2.	Modificările ecocardiografice la pacienții cu HSA nontraumatică, nonanevrismală.....	113
5.13.	Factori de risc pentru deces intraspitalicesc, la pacienții cu HSA anevrismală.....	114
6.	<b>Discuții</b> .....	115
6.1.	Caracteristici generale.....	115
6.2.	Parametri cardiovasculari.....	119
6.3.	Modificări electrocardiografice.....	122
6.4.	Troponina I cardiacă.....	126
6.5.	NT-proBNP.....	128
6.6.	Modificări ecocardiografice.....	129
6.7.	Limitările studiului.....	131
7.	<b>Concluzii și contribuții personale</b> .....	133
7.1.	Concluzii.....	133
7.2.	Contribuții personale.....	135
7.3.	Direcțiile în care trebuie continuată cercetarea.....	136
	<b>Bibliografie</b> .....	137
	<b>Anexe</b> .....	155

## Introducere

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) definește o urgență medico-neurochirurgicală, cu prognostic incert; poate induce dizabilitate severă sau chiar deces, în ciuda diagnosticului și a tratamentului precoce.

Efectele HSA sunt atât neurologice, produse de jetul de sânge arterial care determină o injurie mecanică și toxică asupra țesutului cerebral adiacent, însoțită de ischemie cerebrală globală tranzitorie, cât și sistemice, cu disfuncții și insuficiențe de organ multiple, precum cele cardiace și pulmonare.

Disfuncția cardiacă de etiologie neurogenă, întâlnită frecvent în HSA și corelată cu un prognostic funcțional incert, subliniază necesitatea definirii unor markeri serici de prognostic (pentru identificarea pacienților cu risc de complicații neurologice, înainte de degradarea clinică a acestora), îmbunătățirii managementului acestor pacienți, precum și evaluarea anvergurii economice a acestor complicațiilor neuro-cardiace, care implică: evaluare în centre multidisciplinare, cu investigații performante, spitalizare îndelungată, inclusiv în secții de ATI și suport terapeutic avansat, complex.

*Teza de față își propune să contribuie la literatura deja existentă, printr-o abordare multidisciplinară, care îmbină noțiuni de neurochirurgie, cardiologie și terapie intensivă a unei probleme complexe de sănătate publică, venind astfel în întâmpinarea necesității de îmbunătățire continuă a diagnosticului și managementului disfuncției cardiace de cauză neurogenă a pacienților cu patologie intracraniană, precum HSA nontraumatică.*

*Studiul efectuat în cadrul acestei teze de doctorat, derulat la Spitalul Universitar de Urgență București, pentru diagnosticarea, monitorizarea și prognosticul disfuncției cardiace de origine neurogenă prin HSA nontraumatică, constituie o temă de actualitate și interes deosebit, fiind primul la nivel national.*

## I. Statusul actual al cunoașterii

### 1. Generalități referitoare la HSA nontraumatică

HSA spontană este produsă prin ruptură anevrismală în 85% din cazuri, iar două treimi până la jumătate din restul de cazuri sunt atribuite HSA perimezencefalice nonanevrismale, o formă benignă de HSA, în care sângele tinde să fie limitat în zona cisternelor bazale, anterior de trunchiul cerebral. [1-4] Restul, aproximativ 5% dintre cazurile de HSA spontană, au diverse cauze rare. [1][2][5]

***În prezent, nu există date epidemiologice actuale despre incidența și prevalența HSA în România.***

Gradul de afectare neurologică și extensia hemoragiei la admisie sunt cei mai importanți predictorii ai prognosticului și ai eventualelor complicații neurologice. În funcție de aceștia, HSA este gradată utilizând, cel mai frecvent, 3 scale: Hunt și Hess, Fisher și clasificarea Federației Mondiale a Societăților Neurochirurgicale. [5-7]

Gesturile terapeutice constau inițial în stabilizarea funcțiilor vitale: asigurarea căilor aeriene (pentru pacientul comatos), a ventilației (pentru cei hipoxemici sau cei care hipoventilează), suportul cardiocirculator (fie pentru cei hipotensivi, care ar agrava suferința cerebrală, fie pentru cei cu HTA severă, la risc de resângere), precum și cuparea eventualelor crize convulsive. Ulterior, bolnavul este apreciat clinic, imagistic (CT cerebral) și transferat de urgență într-un centru cu expertiză în tratamentul acestei patologii, cu echipe multidisciplinare și cu un rulaj ridicat de pacienți. Se efectuează: tratamentul anevrismului prin cliparea chirurgicală sau coilingul endovascular (de preferat), cât mai repede posibil, în primele 72 ore pentru a evita vasospasmul; controlul TA, până la securizarea anevrismului rupt, echilibrând astfel riscul de ischemie, de resângere și menținând presiunea de perfuzie cerebrală; nu a fost stabilită cu exactitate valoarea TA care reduce riscul de sângere, însă este rezonabilă o scădere a TA sistolice sub 160 mmHg; controlul volumului intravascular (euvolemie pentru a preveni ischemia cerebrală tardivă); managementul complicațiilor cardiopulmonare; managementul convulsiilor (eventuală profilaxie anticonvulsivantă în perioada posthemoragică imediată, dar nu anticonvulsivante pe termen lung); tratamentul febrei (în faza acută, control agresiv al febrei până la obținerea normotermiei); controlul atent al glicemiei (evitarea hipoglicemiei); profilaxia trombozei venoase profunde; managementul ischemiei cerebrale tardive (nimodipină per os tuturor pacienților cu HSA, menținere euvolemie, fără hipervolemie profilactică sau angioplastie cu balon înainte de apariția vasospasmului detectat angiografic, dopplerul transcranian pentru monitorizarea

vasospasmului, CT sau angio RM cerebral (secvența TOF) identifică regiunile de posibilă ischemie cerebrală, se induce HTA, cu excepția cazului în care TA este crescută bazal sau dacă statusul cardiac contraindică acest lucru; corectarea anemiei (prin transfuzie de ME, îndeosebi la cei cu risc de ischemie cerebrală tardivă; este necunoscut nivelul optim al Hb țintă); hiponatremia (se previne și corectează cu fludrocortizon și soluții saline hipertone). [6-11]

Prognosticul pe termen scurt este corelat direct cu statusul neurologic la admisie, invers corelat cu vârsta pacientului, cu cantitatea și extensia sângerării pe CT-ul inițial. Pe termen lung, comparativ cu populația generală, pacienții cu HSA anevrismală înregistrează o mortalitate mai ridicată și au un risc mai ridicat de evenimente vasculare nonfatale, precum IMA sau AVC. Pentru pacienții cu HSA nonanevrismală, prognosticul este, în general, mai bun, deși rezultatul final depinde de comorbiditățile fiecărui pacient, precum și de tipul de HSA nonanevrismală, această patologie având drept etiologie un grup heterogen de afecțiuni. Prognosticul mai bun este la pacienții cu HSA perimezencefalică, care, în general, nu au deficiențe neurologice semnificative, iar durata de viață nu este scurtată comparativ cu populația generală. [12-16]

## **2. Disfuncția cardiacă asociată patologiei intracraniene**

### **2.1. Fiziopatologia disfuncției cardiace asociate patologiei intracraniene**

Axa creier-inimă este activată prin stimularea directă a anumitor zone cerebrale, care conduce la un răspuns al SNA de tip simpatic sau parasimpatic, sau printr-un răspuns neuroendocrin asociat unui tablou clinic de “furtună simpatică”. [17-19] Axa neuro-cardiacă este alcătuită dintr-un grup complex de căi și interacțiuni neurale: cortexul prefrontal, cortexul insular, girusul cingulat anterior, amigdala (paleocortexul) și trunchiul cerebral. [19-23] Această interacțiune creier-inimă, și mai ales consecințele nefaste asupra cordului în cazul afectării ei, a fost descrisă după orice tip de injurie cerebrală majoră. Afectarea cortexului insular și a regiunilor subcorticale induce un dezechilibru al SNA, cu creșterea tonusului simpatic și eliberare masivă de catecolamine în decurs de câteva minute. Eliberarea de catecolamine pare a se produce local, intramiocardic, de la nivelul terminațiilor nervoase de tip simpatic, fiind urmată de creșterea concentrației de calciu intracelular și de o disfuncție mitocondrială. [17][18][20][24-29]

### **2.2. Manifestări cardiace în cazul pacienților cu HSA nontraumatică**

HSA aneurismală este atât o boală neurologică, cât și o patologie cu un important impact sistemic, cu incidența crescută a complicațiilor cardiopulmonare (între 39% și 63%; descrise frecvent la pacienți fără boală cardiacă preexistentă cunoscută și fără tulburări electrolitice; contribuie la un prognostic prost - 23% din decese sunt prin complicații cardiopulmonare). Această disfuncție cardio-vasculară este cu atât mai probabilă cu cât deficitul neurologic este mai mare, fiind un marker al severității HSA. Prezența ei este asociată cu un prognostic prost, ischemie cerebrală tardivă, precum și cu o mortalitate ridicată, iar diagnosticul este stabilit cu ajutorul modificărilor ECG, a markerilor cardiaci cu valori crescute (în special Tn și NT-proBNP), precum și a prezenței tulburărilor de cinetică evidențiate ecocardiografic. [24][27][30-34]

#### **2.2.1. Modificări ecocardiografice**

În prezent, este descrisă o incidență cuprinsă între 50% - 100% a manifestărilor cardiace, cele mai frecvent întâlnite fiind anomalii de segment ST (15-51%) sau undă T, în mod tipic undă T simetrică, negativă (12-92%), precum și prelungirea intervalului QTc (45-71%). Modificările ECG apar în primele 48 de ore după injuria neurologică, însă durata persistenței acestora este variabilă, acestea dispărând, de obicei, după 6 săptămâni de la



eveniment. Aceste modificări sunt însă nespecifice, tind să fie asimptomatice, variabile în evoluție, și dispar odată cu rezoluția injuriei neuronale. [17][20][22][29][30][31][33][34]

## **2.2.2. Modificări ale nivelului markerilor cardiaci**

### **2.2.2.1. Troponina**

20% până la 70% dintre pacienții cu HSA înregistrează o creștere a nivelului seric al TnI, care atinge o valoare de vârf în primele 2 zile de la debutul hemoragiei, cu o scădere treptată în zilele următoare. Creșterea Tn este corelată cu prezența modificărilor ecocardiografice – cu o FEVS < 50% și/sau anomalii de cinetică, precum și cu prelungirea intervalului QTc. [20][24][29][33][34][37-41] La momentul actual, nu este încă bine stabilită valoarea predictiv pozitivă a nivelului crescut al TnI la debutul HSA anevrismale, deși aceasta pare a fi asociată cu riscul de vasospasm, cu ischemia cerebrală tardivă, cu un outcome neurologic prost și cu o mortalitate crescută. [20][30][39][42-44]

### **2.2.2.2. NT-proBNP**

Un nivel crescut al BNP și al NTproBNP este întâlnit în HSA anevrismală mai severă, acesta asociindu-se cu disfuncția cardiacă diastolică sau sistolică, globală sau regională, cu nivelul crescut al TnI, precum și cu vasospasmul cerebral, infarctul cerebral, ischemia cerebrală tardivă, mortalitatea precoce și outcome-ul neurologic în HSA anevrismală. Valoarea BNP crește rapid după debutul injuriei neurologice, cu un vârf în zilele 2-4, se corelează pozitiv cu valoarea Tn în primele zile, și revine la valoarea bazală după 1-2 săptămâni. Nivelul plasmatic al BNP este mai ridicat în cazul pacienților comatoși, decât în cazul pacienților conștienți cu HSA și în cazul rupturii unor anevrisme cerebrale de la nivelul AcoA. [20][24][30][31][37][41][45-54]

### **2.2.2.3. Modificări ecocardiografice**

70% dintre pacienții cu HSA anevrismală au disfuncție diastolică de VS, în timp ce în 10% până la 41% dintre cazurile de HSA anevrismală, ecocardiografia evidențiază tulburări de cinetică regională, care tipic nu afectează apexul cardiac și nu respectă un teritoriu de distribuție vascular - miocardul siderat de cauză neurogenă, care reprezintă cea mai severă formă de afectare cardiacă în rândul pacienților cu HSA. [33][43][45][55][56] Există și cazuri de afectare globală a funcției sistolice a ventriculului stâng, precum și varianta balonizării apicale, tipice cardiomiopatiei Takotsubo. Această disfuncție miocardică sistolică apare precoce, în primele 2 zile, este reversibilă (se observă o îmbunătățire a FEVS

după 3-42 zile de la injurie) și pare a fi mai des întâlnită la sexul feminin, fumători, vârstnici și la pacienții cu un scor Hunt și Hess mai mare, ceea ce susține ipoteza unui proces mediat neural. [20][22][24][30][33][34][38][42][46][57-62] Faptul că nivelul de vârf al Tn nu se corelează cu gradul disfuncției VS (estimată cu ajutorul FEVS), alături de caracterul reversibil al acestei disfuncții, sugerează faptul că aceste complicații cardiace nu au la bază o necroză miocardică. [24][29][30][31][33][34][39][48][58][63]

## **II. Contribuții personale**

### **3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Studiul de față a avut drept ipoteză de lucru existența disfuncției cardiace de origine neurogenă la pacienții cu HSA nontraumatică (anevrismală și nonanevrismală), propunând să demonstreze existența unor factori prognostici pentru apariția acestei disfuncții cardiace în rândul pacienților diagnosticați cu HSA spontană, precum și rolul pe care dezvoltarea unei astfel de injurii cardiace de cauză neurogenă îl are în dezvoltarea complicațiilor neurologice, precum și a supraviețuirii acestor pacienți.

Astfel, obiectivele științifice propuse pentru rezolvare au fost: stabilirea unor factori de risc pentru disfuncția cardiacă a pacientului cu HSA nontraumatică; precizarea relevanței prognostice a modificărilor electrocardiografice, a nivelului enzimatic crescut al troponinei I cardiace înalt sensibile, a nivelului seric crescut al NT-proBNP, precum și a disfuncției ventriculului stâng observate ecocardiografic în cadrul disfuncției cardiace a pacientului cu HSA nontraumatică; crearea unui protocol de monitorizare a disfuncției cardiace a pacientului cu HSA nontraumatică.

#### **4. Metodologia generală a cercetării**

A fost vorba despre un studiu național, unicentric, observațional, retrospectiv, derulat pe pacienți cu vârstă de peste 18 ani, internați consecutiv în secțiile de Neurochirurgie sau ATI ale SUUB, în perioada decembrie 2014 – decembrie 2017, cu diagnosticul de HSA, stabilit imagistic. S-a obținut acordul șefilor de secție, precum și pe cel al Comisiei de Etică a SUUB. Datele pacienților au fost anonimizate.

*Criterii de includere:* vârstă peste 18 ani; etiologie nontraumatică a HSA; la admisie să aibă efectuat un CT cerebral nativ pentru stabilirea diagnosticului, un set standard de analize (care să includă ionogramă, uree, creatinină) și cel puțin un traseu ECG.

*Criterii de exclude:* etiologie traumatică a HSA; antecedente de patologie cardiacă de tip ischemic (BCI sau IMA) sau ICC; prezența unor dispozitive de pacing cardiac; antecedente de FiA sau FIA; tratament cu medicamente care pot modifica aspectul ECG; tulburări hidroelectrolitice care pot modifica aspectul ECG; boală renală cronică; un timp mai mare de 24 ore de la debutul simptomelor și până la transferul în SUUB.

Dintr-un total de 335 pacienți, au fost excluși în total 92 pacienți: 65 pacienți cu etiologie traumatică a HSA și 27 pacienți datorită celorlalte criterii de excludere. Studiul cuprinde astfel un total de 243 pacienți cu HSA nontraumatică. Dintre aceștia, 203 au suferit o HSA de etiologie anevrismală, iar 40 au avut o etiologie nonanevrismală a HSA (26 pacienți cu HSA perimezencefalică, 6 pacienți cu MAV, 4 pacienți cu tumori cerebrale, 2 pacienți cu PTI, 1 pacient cu supradoză de anticoagulante și 1 pacient consumator de cocaină).

*Datele colectate:* date generale (vârstă, sex, mediu proveniență), APP, tratament preexistent, date clinice neurologice și cardiovasculare, date paraclinice (imagistică cerebrală, ECG, hsTnIc, NT-proBNP, ecocardiografie), tip tratament, precum și evoluție intraspitalicească (deces/externare/complicații neurologice).

*Prelucrarea statistică a datelor* a fost efectuată cu ajutorul Microsoft Excel 16 și IBM SPSS Statistics v20. Datele au fost reprezentate utilizând valori medii, valori mediane, interquartile sau procente pentru datele categorice, iar diferențele dintre grupuri au fost analizate utilizând teste de tip parametric sau non-parametric. Dintre testele non-parametrice utilizate amintim Mann-Whitney pentru evaluarea bazată pe valori mediane, Spearman rho pentru corelații, teste Hi-pătrat pentru evaluări ale independenței între 2 seturi de date categorice.

## 5. Rezultate

Lotul întreg, de 243 de pacienți cu HSA nontraumatică, a avut următoarele caracteristici generale: majoritatea (53,1%) a fost reprezentată de femei (129 de pacienți); vârsta medie a fost  $51,41 \pm 12$  ani; 8 puncte GCS (mediană) la admisia în spital; 11 zile durată mediană de spitalizare; majoritatea (64,2% dintre aceștia) au fost internați cel puțin o zi în ATI (156 de pacienți); 1 zi mediana duratei de spitalizare în ATI; majoritatea (53,5% dintre aceștia) au decedat pe perioada internării în spital (130 de pacienți).

Comparativ, cele 2 subgrupuri, HSA anevrismală versus HSA nonanevrismală: majoritatea femei versus bărbați; aceeași medie și mediană a vârstei; gravitate mai mare HSA anevrismală: 8 versus 12 pte GCS la admisie, 9 versus 18,5 zile mediană spitalizare (au decedat mai rapid); deși ambele au avut o mediană de 1 zi de staționare în ATI, procent mai ridicat al celor cu HSA anevrismală cu necesar de internare în ATI; majoritatea au decedat versus s-au externat.

Majoritatea pacienților cu HSA anevrismală (28,5%, respectiv 50% dintre aceștia) au avut 5 puncte GCS și un scor Hunt și Hess V la admisia în spital, comparativ cu 15 puncte GCS și scor Hunt și Hess II pentru majoritatea reprezentată de 35%, respectiv 50% dintre pacienții cu HSA nonanevrismală. Severitatea mai ridicată a bolii la pacienții cu ruptură anevrismală a fost dovedită și de punctajul mai mare pe scala Fisher, precum și de extensia intracerebrală a sângerării – mai mulți pacienți cu HSA anevrismală au avut scor Fisher 4 și efracție intracerebrală, intraventriculară, precum și deviere de linie mediană, comparativ cu cei cu HSA nonanevrismală.

Aceași situație favorabilă pentru pacienții cu HSA nonanevrismală a fost reflectată și de lipsa complicațiilor neurologice pentru cei mai mulți dintre ei (70% dintre pacienți), cu 30% dintre ei dezvoltând vasospasm simptomatic, în timp ce, pentru pacienții cu HSA anevrismală, situația a fost opusă; numai 22% dintre ei nu au avut complicații neurologice, în timp ce majoritatea, reprezentată de 77,83% dintre ei, au dezvoltat vasospasm.

### 5.1. Parametrii cardiovasculari

Pentru pacienții cu HSA nontraumatică, precum și pentru cei cu HSA anevrismală și HSA nonanevrismală incluși în studiu, medianele pentru TA sistolică, TA medie și AV au fost similare în toate cele 3 zile: 130-135 mmHg, 90-105 mmHg, respectiv 80-85 bpm. Faptul că aceste mediane nu au diferit semnificativ statistic între cele 2 subgrupuri de pacienți cu HSA nontraumatică, în niciuna dintre primele 3 zile, sugerează că modificările

de la nivelul ECG, ale enzimelor cardiace, precum și cele ecocardiografice nu se datorează unui dezechilibru de tip cerere-ofertă, prin hipoperfuzie cardiacă, întărind ipoteza că aceste modificări sunt de etiologie neurogenă, prin afectare miocardică difuză, secundară unei activări simpatice.

Procentul de pacienți cu necesar de suport vasopresor a fost cel mai ridicat în prima zi de spitalizare (comparativ cu următoarele 2 zile) pentru subgrupul de pacienți cu HSA anevrismală (20,2%) și a și atins semnificație statistică pentru pacienții cu HSA anevrismală față de pacienții cu HSA nonanevrismală.

În ceea ce privește valoarea indicelui de hipoxemie, pentru subgrupul de pacienți cu HSA anevrismală, mediana valorii acestuia a scăzut treptat, din prima până în cea de-a treia zi de spitalizare (de la 290 mmHg, până la 244 mmHg), în timp ce, pentru subgrupul de pacienți cu HSA nonanevrismală, mediana valorii acestuia a crescut ușor în cea de-a treia zi comparativ cu prima (de la 371 mmHg, până la 386 mmHg).

Aceste diferențe, semnificative statistic, în ceea ce privește necesarul mai ridicat de suport vasopresor, precum și un nivel mai ridicat al injuriei pulmonare (cel mai probabil de origine neurogenă) pentru subgrupul de pacienți cu HSA anevrismală, sugerează, o dată în plus, severitatea clinică mai mare a acestor pacienți comparativ cu subgrupul de pacienți cu HSA nonanevrismală.

## **5.2. Modificări ECG**

În lotul de studiu, au prezentat modificări morfologice ale ECG între 78,18% (în prima zi de spitalizare) și 83,5% (în cea de-a treia zi de spitalizare) dintre pacienții cu ECG disponibile pentru analiză. Aceste rezultate se datorează subgrupului de pacienți cu HSA anevrismală. Așadar, anomaliile ECG au apărut precoce în evoluția HSA, acestea fiind deja prezente pe majoritatea traseelor ECG obținute în momentul prezentării pacientului la camera de gardă, și au persistat pentru mai mult de 3 zile din momentul admisieii în spital. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele prezentate în literatură, unde aceste tipuri de anomalii ECG sunt descrise în procent cuprins între 25% și 100%.

Aceste anomalii morfologice au fost diagnosticate ca fiind de etiologie neurogenă, deoarece au fost interpretate a fi modificări ECG nou apărute, la pacienți cu un eveniment intracranian acut și fără afectare cardiacă preexistentă cunoscută, fiind excluși din studiu pacienții cu orice fel de modificare ECG în antecedente, precum și cei cu boală cardiacă cunoscută. O altă justificare a etiologiei neurogene a modificărilor identificate la nivelul electrocardiograamei pacienților cu HSA nontraumatică este faptul că acestea pot fi

considerate a fi fost asimptomatice, și descoperite incidental, în general, printr-o investigație efectuată de rutină la toți pacienții care se prezintă în urgență, la camera de gardă, și nu datorită unei indicații clinice specifice (așa cum este cazul investigațiilor derulate pentru diagnosticul unui eveniment coronarian acut, atunci când indicația clinică există – durerea anginoasă).

Extrasistole ventriculare detectate la 30% dintre pacienții cu HSA anevrismală . Un procent important de pacienți au prezentat tulburări de ritm de tip tahicardie sinusală – între 30% și puțin peste 40% dintre pacienții cu HSA spontană, majoritatea fiind trasată, și de această dată, de către subgrupul de pacienți cu HSA anevrismală. Mai mulți pacienți cu HSA anevrismală au prezentat bradicardie sinusală, comparativ cu pacienții cu HSA nonanevrismală (12,76%).

Această dominanță a tulburărilor de ritm, precum și a celor morfologice ECG în rândul pacienților cu HSA anevrismală sugerează importanta componentă neurologică în dezvoltarea acestor modificări electrocardiografice, componentă neurologică binecunoscut a fi mai pregnantă în cadrul furtunii neuro-cardiace care apare în urma unei rupturi anevrismale.

Rezultatele obținute pentru subgrupul de pacienți cu HSA anevrismală sunt în concordanță cu cele descrise în literatură. Din datele ECG disponibile pentru acești pacienți, de-a lungul primelor 3 zile de spitalizare, s-a observat faptul că modificările nespecifice de segment ST-T au fost cel mai frecvent întâlnite tipuri de modificări morfologice ale ECG (peste 40% dintre pacienții încă internați, în fiecare dintre zile), urmate de prelungirea intervalului QTc (între 26 și 30% dintre pacienții încă internați) și de prezența undei T negative (între 15 și 38% dintre pacienții încă internați). În plus, intervalul QTc prelungit a fost descris preponderent în cazul sexului feminin.

Pentru pacienții cu HSA anevrismală, tahicardia, dezvoltarea aritmiilor amenințătoare de viață, prezența extrasistolelor ventriculare, a unui interval QTc prelungit, precum și a supra- și a subdenivelării de segment ST au fost semnificativ statistic mai frecvent întâlnite în cazul pacienților care au decedat intraspitalicesc, comparativ cu cei care au supraviețuit și au fost externați. Aceste tulburări de ritm sau morfologice ale ECG devin astfel factori de prognostic nefavorabil, fiind asociate cu mortalitatea intraspitalicească. Mai mult decât atât, și după ajustare pentru vârstă și sex, valoarea intervalului QTc s-a dovedit a fi factor de risc independent pentru decesul intraspitalicesc.

Pe de altă parte, tahicardia, ESV, precum și subdenivelarea de segment ST au fost semnificativ statistic mai frecvent descrise în cazul pacienților care nu au fost diagnosticați

cu vasospasm simptomatic. Această aparentă discrepanță între asocierea acestor modificări ECG cu mortalitatea, dar în același timp și cu nedevoltarea vasospasmului poate fi explicată prin faptul că, în cazul tezei de față, a fost vorba despre vasospasm simptomatic, care a fost căutat și diagnosticat activ acolo unde pacienții nu erau în stare critică, comatoși. Astfel, de fapt, a fost necunoscut numărul total real de pacienți care au prezentat vasospasm.

### **5.3. Troponina I cardiacă**

Mediana valorii maxime a hsTnIc a fost 0,98 ng/ml, așadar o creștere moderată, (etiologie neurogenă) și este predictor al gravității și al mortalității HSA spontane, alături de valorile Tn din primele 2 zile : valori direct proporționale cu durata internării în ATI și invers proporționale cu durata spitalizării.

Această concluzie a fost confirmată apoi prin analiza comparativă a valorilor mediane ale hsTnIc între pacienții cu HSA spontană care au fost externați și cei care au decedat intraspitalicesc: hsTnIc a fost de cel puțin 2 ori mai ridicată în cazul pacienților care au murit comparativ cu cei care au supraviețuit internării, această diferență fiind semnificativă din punctul de vedere statistic atât pentru valoarea maximă a hsTnIc, cât și pentru valorile individuale, din primele 3 zile de spitalizare.

Aceste valori de vârf ale hsTnIc au fost înregistrate în cea de-a doua zi de spitalizare pentru pacienții care au supraviețuit și în cea de-a treia zi pentru cei care au decedat pe parcursul internării, atât pentru întregul lot de pacienți cu HSA spontană, cât și pentru subgrupul de pacienți cu HSA anevrismală.

Un rezultat extrem de important al tezei îl reprezintă stabilirea, prin aplicarea unei regresii liniare, al unei relații între rata mortalității și valorile maxime al hsTnIc. Am observat astfel o legătură strânsă între valoarea de vârf a hsTnIc și mortalitate, fiecare creștere de o unitate (1 ng/mL) al valorii maxime al hsTnIc fiind asociată cu o creștere de 15,85% a ratei mortalității.

Un alt rezultat, la fel de important, este reprezentat de stabilirea unui prag al hsTnIc (care s-a dovedit a fi identic pentru pacienții cu HSA spontană și cei cu HSA anevrismală), de la care mortalitatea atinge 95% (1,32 ng/mL), precum și a unui unuia de la care mortalitatea devine 100% (2,38 ng/mL). Aceste valori relativ mici-moderate ale hsTnIc, de la care mortalitatea pacienților cu HSA crește în mod vertiginos, confirmă, o dată în plus, mecanismul neurogen de producere al disfuncției cardiace în rândul acestei categorii de pacienți.



În lucrarea de față sunt confirmați predictorii clinici și paraclinici ai creșterii valorii TnI cardiace descriși în literatură: pierderea stării de conștiență la momentul sângerării subarahnoidiene, statusul clinic prost (exprimat prin existența comei sau a unui scor Hunt și Hess ridicat – IV/V la admisia în spital), extensia mare a sângerării evidențiată pe CT nativ (grad ridicat Fisher - 4/5), prezența sângerării intracerebrale sau intraventriculare, edemul cerebral (exprimat drept deviere a liniei mediane), precum și tahicardia.

#### **5.4. NTproBNP**

Teza a confirmat datele din literatură, conform cărora, la pacienții cu HSA anevrismală și NT-proBNP crescut, localizarea cea mai frecventă a anevrismului rupt este la nivelul AcoA, iar o valoare serică crescută a NT-proBNP este un predictor al mortalității precoce, intraspitalicești. Acest lucru a rămas valabil și după ajustare pentru vârstă și sex.

#### **5.5. Modificări ecocardiografice**

Și de această dată, pacienții cu HSA anevrismală au avut o incidență mai ridicată a modificărilor ecocardiografice comparativ cu cei cu HSA nonanevrismală, fapt care a atins semnificație statistică. Acest rezultat întărește diagnosticul originii neurogene a disfuncției cardiace din rândul acestui subgrup de pacienți, chiar dacă nu a putut fi demonstrat caracterul reversibil al acestor modificări de cinetică miocardică, deoarece pacienții incluși în studiu nu au avut ecocardiografii repetate la mai mult de 7 zile de la ruptura anevrismului, care să descrie evoluția acelor modificări cardiace observate ecografic precoce, cel mai frecvent în ziua admisieii în spital a pacienților, adică în primele 24-48 de ore din momentul rupturii anevrismale.

Mai mult decât atât, pentru acest subgrup de pacienți a fost demonstrată a avea valoare prognostică atât dezvoltarea disfuncției sistolice de VS (cu FEVS mai mică sau egală cu 50%), acești pacienți evoluând nefavorabil, cu o rată ridicată a mortalității, cât și diagnosticarea unei disfuncții diastolice, care a fost corelată cu supraviețuirea și externarea pacienților (corelată invers proporțional cu mortalitatea intraspitalicească).

## 6. Concluzii și contribuții personale

O valoare crescută a Tn este asociată cu un prognostic sumbru: complicații neurologice, cardiovasculare, durată mare a internării în ATI, precum și cu o mortalitate intraspitalicească ridicată.

Nivelul ridicat al NT-proBNP este asociat, de asemenea, cu decesul precoce, intraspitalicesc.

Astfel, nivelului seric al troponinei și al NT-proBNP ar trebui determinate de rutină la admisia în spital, iar apoi urmărite în dinamică, pentru o mai bună orientare a prognosticului și a deciziilor de management.

De asemenea, este esențială diferențierea injuriei cardiace ischemice (potențial ireversibilă) de cea neurogenă (reversibilă), la pacienții cu HSA nontraumatică.

Protocol de monitorizare propus: la admisie, să fie determinate de rutină un traseu ECG, precum și nivelul seric al TnI și al NT-proBNP. În cazul oricărei modificări, se recomandă efectuarea unei ecocardiografii, precum și urmărirea în dinamică a celor 2 markeri cardiaci, prin repetarea acestora în zilele 2 și 3. De asemenea, la pacienții cu o HSA spontană severă, este indicată o monitorizare telemetrică continuă, cel puțin până la stabilizarea injuriei neuronale.

În ceea ce privește contribuțiile personale, am realizat un studiu în premieră la nivel național, cu o temă de actualitate și interes deosebit, printr-o abordare multidisciplinară, cu noțiuni de neurochirurgie, cardiologie și terapie intensivă. Patologia în cauză reprezintă o problemă complexă de sănătate publică, cu un impact socio-economic semnificativ.

Am demonstrat că rezultatele obținute le replica pe cele din literatură, așadar am reușit să consolidez informațiile deja existente și să confirm că managementul recomandat la nivel internațional poate fi implementat în siguranță la nivel național.

Am avut un interes particular în ceea ce privește evaluarea riscului anestezic, pentru a lua măsuri de scădere a riscului cardiac, precum evitarea anestezicelor puternic deprimante miocardic, asigurarea unui nivel optim al oxigenării și eventuala monitorizare invazivă a pacienților cu HSA spontană, cu disfuncție cardiacă de origine neurogenă.

În plus, am demonstrat că troponina este extrem de utilă în evaluarea riscului perioperator, putând să fie utilizată pentru a justifica anumite intervenții agresive, sau, din contra, pentru a limita suportul terapeutic.

## Bibliografie

1. van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management, *Brain: a journal of neurology*, 124, Pt 2, 249–278, 2001
2. van Gijn J., Kerr R.S. et al. Subarachnoid haemorrhage, *Lancet*, 369, 9558, 306–318, 2007
3. Armin S.S., Colohan A.R.T. et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century, *Neurol Res.*, 28, 445-452, 2006
4. Rinkel G.J., Van Gijn J. et al. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes, *Stroke*, 24, 9, 1403–1409, 1993
5. Anderson T. Current and Evolving Management of Subarachnoid Hemorrhage, *Crit Care Nurs Clin North Am.*, 21, 529-539, 2009
6. Connolly E.S., Rabinstein A.A. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 43, 6, 1711–1737, 2012
7. Suarez J.I., Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage, *Continuum (Minneapolis, Minn.) Neurocritical Care*, 21, 5, 1263–1287, 2015
8. Cross D.T., Tirschwell D.L. et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states, *Journal of neurosurgery*, 99, 5, 810–817, 2003
9. Josephson S.A., Douglas V.C. et al. Improvement in intensive care unit outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage after initiation of neurointensivist co-management, *J Neurosurg.*, 112, 3, 626-630, 2010
10. Dringer M.N., Bleck T.P. et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference, *Neurocritical care*, 15, 2, 211–240, 2011
11. McNeill L., English S.W. et al. Effects of institutional caseload of subarachnoid hemorrhage on mortality: a secondary analysis of administrative data, *Stroke*, 44, 3, 647–652, 2013
12. Rinkel G.J., Wijdicks E.F. et al. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography, *Lancet*, 338, 8773, 964–968, 1991

13. Rinkel G.J., Wijdicks E.F. et al. The clinical course of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Annals of neurology*, 29, 5, 463–468, 1991
14. Ildan F., Tuna M. et al. Prognosis and prognostic factors in nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage: a follow-up study in 29 patients, *Surgical neurology*, 57, 3, 160–165; discussion 165-166, 2002
15. Brilstra E.H., Hop J.W. et al. Quality of life after perimesencephalic haemorrhage, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 63, 3, 382-384, 1997
16. Marquardt G., Niebauer T. et al. Long term follow up after perimesencephalic subarachnoid haemorrhage, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69, 1, 127–130, 2000
17. Kopelnik A., Zaroff J.G. Neurocardiogenic injury in neurovascular disorders, *Critical care clinics*, 22, 4, 733–752, 2006
18. Krisnamoorthy V., Mackensen G.B. et al. Cardiac Dysfunction After Neurologic Injury: What Do We Know and Where Are We Going?, *Chest*, 149, 5, 1325–1331, 2016
19. Prasad Hrishi A., Ruby Lionel K. et al. Head Rules Over the Heart: Cardiac Manifestations of Cerebral Disorders, *Indian journal of critical care medicine*, 23, 7, 329–335, 2019
20. Ripoll J.G., Blackshear J.L. et al. Acute Cardiac Complications in Critical Brain Disease, *Neurologic clinics*, 35, 4, 761–783, 2017
21. Nagai M., Hoshida S. et al. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis, *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*, 4, 4, 174–182, 2010
22. Grunsfeld A., Fletcher J.J. et al. Cardiopulmonary complications of brain injury, *Current neurology and neuroscience reports*, 5, 6, 488–493, 2005
23. Manea M.M., Comsa M. et al. Brain-heart axis—Review Article, *Journal of medicine and life*, 8, 3, 266–271, 2015
24. Stevens R.D., Nyquist P.A. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Journal of the neurological sciences*, 261, 1-2, 143–156, 2007
25. Wittstein I.S. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning?, *Cellular and molecular neurobiology*, 32, 5, 847–857, 2012

26. Pereira V.H., Cerqueira J.J. et al. Stressed brain, diseased heart: a review on the pathophysiologic mechanisms of neurocardiology, *International journal of cardiology*, 166, 1, 30–37, 2013
27. Prunet B., Basely M. et al. Impairment of cardiac metabolism and sympathetic innervation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nuclear medicine imaging study, *Critical care*, 18, 3, R131, 2014
28. Dous G.V., Grigos A.C. et al. Elevated troponin in patients with acute stroke - Is it a true heart attack?, *The Egyptian heart journal*, 69, 3, 165–170, 2017
29. Kagiya N., Sugahara M. et al. Neurocardiac Injury Assessed by Strain Imaging Is Associated With In-Hospital Mortality in Patients With Subarachnoid Hemorrhage, *JACC. Cardiovascular imaging*, 13, 2 2, 535–546, 2020
30. Okabe T., Kanzaria M. et al. Cardiovascular protection to improve clinical outcomes after subarachnoid hemorrhage: is there a proven role?, *Neurocritical care*, 18, 2, 271–284, 2013
31. Salem R., Vallée F. et al. Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study, *Critical care*, 18, 5, 558, 2014
32. Huang W.J., Chen W.W., et al. Comparison of cerebral-cardiac syndrome caused by nonaneurysmal or aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *European review for medical and pharmacological sciences*, 18, 24, 3737–3742, 2014
33. Garg R., Bar B. Systemic Complications Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *Current neurology and neuroscience reports*, 17, 1, 7, 2017
34. Lee V.H., Connolly M. et al. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction, *Journal of neurosurgery*, 105, 2, 264–270, 2006
36. Sakr Y.L., Ghosn I. et al. Cardiac manifestations after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature, *Progress in cardiovascular diseases*, 45, 1, 67–80, 2002
37. Naval N.S., Stevens R.D. et al. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Critical care medicine*, 34, 2, 511–524, 2006

38. Bruder N., Rabinstein A. Cardiovascular and Pulmonary Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *Neurocrit Care*, 15, 2, 257-269, 2011
39. Zahid T., Eskander N. et al. Cardiac Troponin Elevation and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage, *Cureus*, 12, 8, e9792, 2020
40. Parekh N., Venkatesh B. et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 4, 1328–1335, 2000
41. Oras J., Grivans C. et al. High-Sensitive Troponin T and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Early Detection of Stress-Induced Cardiomyopathy in Patients with Subarachnoid Hemorrhage, *Neurocritical care*, 23, 2, 233–242, 2015
42. Behrouz R., Sullebarger J.T. et al. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage, *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 9, 3, 303-307, 2011
43. Zhang L., Wang Z. et al. Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis, *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 24, 10, 2375–2384, 2015
44. Bender M., Stein M. et al. Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients, *J Intensive Care Med.*, 35, 11, 1173-1179, 2020
45. Mavridis L.N., Meliou M. et al. Troponin elevation in subarachnoid hemorrhage, *Journal of Acute Disease*, 4, 1, 7-11, 2015
46. Oras J., Grivans C. et al. Elevated high-sensitive troponin T on admission is an indicator of poor long-term outcome in patients with subarachnoid haemorrhage: a prospective observational study, *Critical care*, 20, 11, 2016
47. McAteer A., Hravnak M. et al. The Relationships Between BNP and Neurocardiac Injury Severity, Noninvasive Cardiac Output, and Outcomes After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *Biological research for nursing*, 19, 5, 531–537, 2017
48. Norberg E., Odenstedt-Herges H. et al. Impact of Acute Cardiac Complications After Subarachnoid Hemorrhage on Long-Term Mortality and Cardiovascular Events, *Neurocritical care*, 29, 3, 404–412, 2018

49. van der Bilt I.A.C., Hasan D. et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis, *Neurology*, 72, 7, 635–642, 2009
50. Maeder M., Fehr T. et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides, *Chest*, 129, 5, 1349–1366, 2006
51. Duello K.M., Nagel J.P. et al. Relationship of Troponin T and Age- and Sex-Adjusted BNP Elevation Following Subarachnoid Hemorrhage with 30-Day Mortality, *Neurocritical care*, 23, 1, 59–65, 2015
52. Chou S.H.Y., Macdonald R.L. et al. Biospecimens and Molecular and Cellular Biomarkers in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Studies: Common Data Elements and Standard Reporting Recommendations, *Neurocrit Care*, 30, 46-59, 2019
53. Svirni G.E., Feinsod M. et al. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations, *Stroke*, 31, 1, 118–122, 2000
54. Svirni G.E., Shik V. et al. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm, *Acta neurochirurgica*, 145, 10, 851–860, 2003
55. Bulsara K.R., McGirt M.J. et al. Use of the peak troponin value to differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *J Neurosurg.*, 98, 3, 524-528, 2003
56. Gupte M., John S. et al. Troponin elevation in subarachnoid hemorrhage does not impact in-hospital mortality, *Neurocritical care*, 18, 3, 368–373, 2013
57. Urbaniak K., Merchant A.I. et al. Cardiac complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Surgical neurology*, 67, 1, 21–28, 2007
58. Dande A.S., Pandit A.S. Broken heart syndrome, neurogenic stunned myocardium and stroke, *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 15, 3, 265–275, 2013
59. Malik A.N., Gross B.A. et al. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *World neurosurgery*, 83, 6, 880–885, 2015
60. Trio O., de Gregorio C., et al. Myocardial dysfunction after subarachnoid haemorrhage and tako-tsubo cardiomyopathy: a differential diagnosis?, *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 4, 2, 105–107, 2010

61. Bihorac A., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Long-Term Outcomes for Different Forms of Stress Cardiomyopathy After Surgical Treatment for Subarachnoid Hemorrhage, *Anesth Analg.*, 122, 5, 1594-1602, 2016
62. Ancona F., Bertoldi L.F. et al. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different, *Eur Heart J.*, 37, 37, 2830-2832, 2016
63. Bender M, Stein M. et al. Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients, *J Intensive Care Med.*, 35, 12, 1368-1373, 2020