

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και διαταραχές αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από την υπεροχή της συμπαθητικής δραστηριότητας, είναι συχνή σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει μεθόδους για την εκτίμηση της αυτόνομης δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΑΕΕ. Συνοψίζει μια πιθανή σχέση μεταξύ της αυτόνομης δυσλειτουργίας και των παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση, περιλαμβανομένων των καρδιακών αρρυθμιών, των μεταβολών της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, της υπεργλυκαιμίας, της ανοσοκαταστολής, της διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο, των διαταραχών ηκτικότητας, του κακοήθους εγκεφαλικού οιδήματος και άλλων κλινικών συνδρόμων. Η συμμετοχή του νησιδιακού φλοιού έχει θεωρηθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση συμπαθητικής δυσλειτουργίας, αλλά ο ακριβής ρόλος του παραμένει ασαφής.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελεί μια συχνή επιπλοκή του οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και έχει συσχετιστεί με χειρότερη λειτουργική έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα.¹⁻⁵ Ωστόσο, δεν έχει ακόμη καθοριστεί ως συγκεκριμένος θεραπευτικός στόχος, κυρίως επειδή δεν έχουμε αντιληφθεί πλήρως τους μηχανισμούς και τον ρόλο της.⁶ Η παρούσα μελέτη ασχολείται με μεθόδους για τη μέτρηση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τις κλινικές εκδηλώσεις που έχουν συσχετιστεί με την αυτόνομη δυσλειτουργία (εικ. 1) και τη δυσμενή έκβαση, καθώς και τον ρόλο της τοπογραφίας της βλάβης.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Σε μια μελέτη ηλικιωμένων με ΑΕΕ χρησιμοποιήθηκε η

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(1):56-63
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(1):56-63

Ι.Α. Τζάνος,¹
Κ. Γιώτη,²
Π. Κοκότης³

¹Κλινική Αποκατάστασης Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

²Α' Κλινική Φυσιολογίας και Αποκατάστασης, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης, Ίλιον

³Α' Νευρολογική Κλινική, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Acute stroke and disorders
of the autonomic nervous system

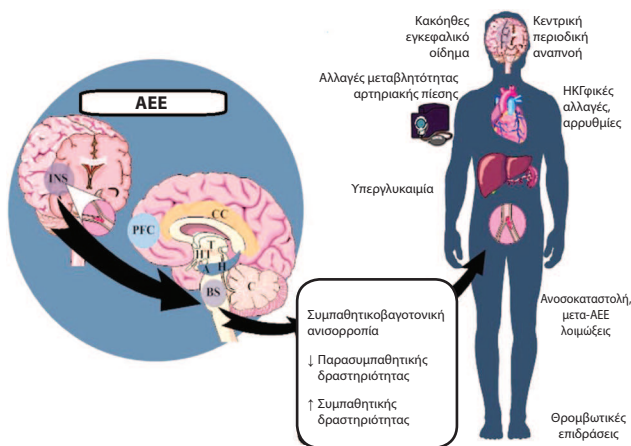
Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Αυτόνομο νευρικό σύστημα
Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού
Νησιδιακός φλοιός
Νορεπινεφρίνη

Υποβλήθηκε 5.1.2018
Εγκρίθηκε 17.1.2018

μέτρηση νορεπινεφρίνης ούρων 24ώρου και των μεταβολιτών της και παρείχε έναν αξιόπιστο δείκτη της δράσης της νορεπινεφρίνης.⁷ Ωστόσο, η μέτρηση αυτή προσφέρει μόνο μια στατική εικόνα της δραστηριότητας του συμπαθητικού και δεν επιτρέπει την εκτίμηση της επίδρασης των οξέων αδρενεργικών ερεθισμάτων. Η μέτρηση της νορεπινεφρίνης του πλάσματος είναι εύκολη και παρέχει μια αδρή εκτίμηση της συνολικής δραστηριότητας του συμπαθητικού, αλλά η ευαισθησία και η επαναληψιμότητά της είναι χαμηλές.^{8,9} Η μικρονευρογραφία και η αξιολόγηση της διάχυσης της νορεπινεφρίνης σε συγκεκριμένα όργανα είναι ίσως οι πλέον κατάλληλες μέθοδοι για τη μέτρηση της συμπαθητικής δραστηριότητας,^{10,11} πλην όμως είναι επεμβατικές και τεχνικά δύσκολο να εκτελεστούν και άρα όχι πολύ χρήσιμες στην κλινική πράξη. Η ανάλυση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability, HRV) και της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων (baroreflex sensitivity, BRS) φαίνεται να είναι πολύτιμα εργαλεία για την εκτίμηση της συμπαθητικοβαγοτονικής ισορροπίας σε κλινικό περιβάλλον, επειδή είναι μη επεμβατικές και μπο-



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος μετά από οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα.

ρούν εύκολα να πραγματοποιηθούν, διαθέτοντας σχετικά καλή επαναληψιμότητα. Έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες για ΑΕΕ. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές διαφορετικές διαθέσιμες μέθοδοι για την αξιολόγηση των HRV και BRS, αλλά καμιά από αυτές δεν είναι καλά επικυρωμένη ή ειδική για τη μέτρηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού.¹² Επί πλέον, δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτές τιμές για τη διάκριση μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών HRV ή BRS.¹³

Η αυτόνομη λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί από τα φάρμακα, το νοσοκομειακό περιβάλλον, το άγχος, το ιατρικό ιστορικό και παράγοντες του τρόπου ζωής (π.χ. κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα),¹³ γεγονός που καθιστά ακόμη πιο δυσχερή την ερμηνεία της αυτόνομης λειτουργίας στο οξύ ΑΕΕ.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Πολλές κλινικές οντότητες έχουν συσχετιστεί με τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Παρακάτω παρουσιάζονται οι συχνότερες από αυτές.

3.1. Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν αναφερθεί τόσο η μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV)^{1,14-19} όσο και η διαταραχή της καρδιακής ευαισθησίας των τασεούποδοχών (BRS).^{3,5,20-23} Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της HRV έδειξαν στις περισσότερες μελέτες μια δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) ως αποτέλεσμα μιας συμπαθητικοβαγοτονικής ανισορροπίας, με το συμπαθητικό να υπερτερεί.^{14-16,19} Η ερμηνεία των παραμέτρων της HRV είναι

πολύ δύσκολη, επειδή διαμορφώνονται από διάφορους παράγοντες όπως η συμπαθητική και η παρασυμπαθητική δραστηριότητα αλλά και οι τασεούποδοχείς. Επί πλέον, η HRV εκτιμά τη δράση του ΑΝΣ στις διακυμάνσεις του καρδιακού ρυθμού και όχι στον μέσο όρο τους. Έτσι, τόσο η απόσυρση του ΑΝΣ όσο και το υψηλό επίπεδο σημάτων από το ΑΝΣ οδηγεί σε μειωμένη HRV.²⁴

Η συχνότητα νέας εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με ΑΕΕ χωρίς προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο έχει εκτιμηθεί ότι ανέρχεται σε 25-39%.^{25,26} Μερικοί συγγραφείς υπολογίζουν έως και στο 69% τις καρδιακές διαταραχές του ρυθμού σε ασθενείς με ΑΕΕ.¹⁷ Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τη διαφορετική διάρκεια και την τεχνική καταγραφής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), την ύπαρξη αντικρουόμενων ορισμών της καρδιακής αρρυθμίας, την ένταξη ή τον αποκλεισμό των ασθενών με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Οι αρρυθμίες ως επί το πλείστον αφορούν στην κολπική μαρμαρυγή (atrial fibrillation, AF), στις πρώιμες κοιλιακές συστολές και στις κοιλιακές αρρυθμίες. Οι περισσότερες από τις καρδιακές αρρυθμίες είναι παροδικές και εξαφανίζονται μέσα σε 3-7 ημέρες μετά την έναρξη του ΑΕΕ,^{17,27} γεγονός που δείχνει ότι δεν είναι προϋπάρχουσες αλλά συνδέονται με την εκδήλωση του ΑΕΕ. Ωστόσο, δεν βλέπουν λιγότερο. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί αιμοδυναμική αστάθεια στο 1/4 των περιπτώσεων διαταραχών του ρυθμού.²⁶ Η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία σχετίζεται με αιφνίδιο θάνατο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας¹⁴ και αυξημένη θνητότητα στο ένα έτος μετά το ΑΕΕ.¹ Η συχνότητα εμφάνισης του αιφνίδιου θανάτου μετά από ΑΕΕ κυμαίνεται από 2-6%^{14,28,29} και θα μπορούσε να προκληθεί από απορρυθμισμό του ΑΝΣ. Αυτό έχει προταθεί από τη συσχέτιση μεταξύ των νησιδιακών εμφράκτων και των καρδιακών αρρυθμιών,^{30,31} των υψηλών επιπέδων νορεπινεφρίνης στον ορό^{30,31} και του αιφνίδιου θανάτου.^{15,32} Ιδιαίτερα τα αριστερά έμφρακτα έχουν συσχετιστεί με καρδιακό θάνατο,^{29,32} αλλά και τα δεξιά νησιδιακά έμφρακτα έχουν συσχετιστεί με τον αιφνίδιο θάνατο.¹⁵

Νέα εμφάνιση AF έχει αναφερθεί σε ποσοστό 10-13% των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο χωρίς AF^{27,33} και συνδέθηκε με εκδήλωση κατά την αφύπνιση.³³ Η ηλικία και η μυοκαρδιοπάθεια είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για AF. Ωστόσο, οι ασθενείς με παροξυσμική AF που ανιχνεύονταν τις πρώτες ημέρες μετά την εκδήλωση του ΑΕΕ έτειναν να είναι νεότεροι και να έχουν λιγότερο συχνά διεύρυνση αριστερού κόλπου και νησιδιακά έμφρακτα από τους ασθενείς με γνωστή AF.³⁴ Αυτό υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί που έχουν ως αποτέλεσμα την AF μετά το ΑΕΕ μπορεί να είναι διαφορετικοί από εκείνους των ασθενών με γνωστή AF.

Όσον αφορά στις κοιλιακές αρρυθμίες (ventricular

arrhythmia, VA) μετά από ΑΕΕ, αν και δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλη έκταση, υπάρχουν ευρήματα που υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής τους. Η συνολική επίπτωση των νέων VA μετά από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, εγκεφαλικά έμφρακτα και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έχει ανευρεθεί στο 8% σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρακολουθούνται συνεχώς. Η συχνότητα εμφάνισης της VA αυξάνεται στο 56% με βάση τα δεδομένα παρακολούθησης με Holter.³⁵ Για να αξιολογηθούν οι επιπτώσεις του οξέος ΑΕΕ, ιδίως κατά την πρώτη ημέρα, εκτιμήθηκαν 44 ασθενείς με ΑΕΕ εντός 10 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.¹⁷ Την ημέρα της έναρξης του ΑΕΕ, το δυναμικό Holter παρακολούθησης αποκάλυψε ότι 14% των ασθενών είχαν μη παρατεταμένη κοιλιακή ταχυκαρδία ενώ το 36% παρουσίαζε έκτακτες κοιλιακές συστολές. Σε μια άλλη μελέτη, η οποία επικεντρώθηκε αποκλειστικά στα ισχαιμικά ΑΕΕ, εντοπίστηκε παράταση του διαστήματος QTc στο 36% των ασθενών, ενώ το 13% παρουσίασε κοιλιακές διαταραχές αγωγιμότητας.³⁶ Οι VA επίσης συχνά παρατηρούνται μετά από αιμορραγικά ΑΕΕ. Έχει διαπιστωθεί ότι το 10% των ασθενών είχαν νέας έναρξης VA, σε σύγκριση με το ΗΚΓ πριν από το επεισόδιο, μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.³⁷ Επί πλέον, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκαν πολυεστιακές κοιλιακές συστολές στο 54% και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία στο 29% των ασθενών μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία (subarachnoid hemorrhage, SAH).³⁵

Μια ποικιλία από αλλαγές στο ΗΚΓ που προσομοιάζουν με ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ. Πιο συχνά περιγράφονται η παράταση του QT, η κατάσπαση του ST, επίπεδα ή ανεστραμμένα κύματα T και τα κύματα U.^{30,31,38} Αυτές οι αλλαγές στο ΗΚΓ δεν προκαλούνται από τυχαία στεφανιαία καρδιοπάθεια, αλλά έχουν αποδοθεί σε δυσλειτουργία του ΑΝΣ και μπορεί να προμηνύουν αρρυθμίες. Σε αντίθεση με την ισχαιμία του μυοκαρδίου, τείνουν να εμφανίζονται αργότερα, φθάνοντας στο μέγιστο κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την έναρξη του ΑΕΕ και στη συνέχεια να επανέρχονται στο φυσιολογικό μέσα σε δύο εβδομάδες.³⁹

3.2. Μεταβολές αρτηριακής πίεσης

Αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 80% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ^{40,41} και σχετίζεται με κακή έκβαση.^{42,43} Η παθοφυσιολογία είναι πολύ περίπλοκη και μπορεί να εμπλέκονται αρκετοί υποκείμενοι μηχανισμοί, περιλαμβανομένων της προϋπάρχουσας αυξημένης αρτηριακής πίεσης,^{40,44} της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης,⁴⁵ της ψυχικής καταπόνησης λόγω της μεταφοράς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) και της εισαγωγής στο νοσοκομείο.⁴⁴ Επίσης, η δυσλει-

τουργία του ΑΝΣ μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο. Μια μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ των κατεχολαμινών ούρων και της πορείας της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΑΕΕ.⁴⁵ Η BRS συσχετίστηκε αρνητικά με την οξεία υπέρταση κατά την εισαγωγή, τα υπερτασικά επεισόδια και τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (BPV) μέσα στις πρώτες 72 ώρες σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ.²³

Η αρτηριακή πίεση σε υγιή άτομα εμφανίζει μια ημερήσια διακύμανση, με ένα πρότυπο που χαρακτηρίζεται από νυκτερινή αρτηριακή πίεση 10–20% χαμηλότερη απ' ό,τι κατά τη διάρκεια της ημέρας, η οποία οφείλεται κυρίως στη μειωμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού.⁴⁶ Ανώμαλα πρότυπα έχουν περιγραφεί στην οξεία φάση του ΑΕΕ, περιλαμβανομένης μιας αύξησης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύκτας σε σχέση με την ημέρα και έχουν συνδεθεί με δυσμενή έκβαση.^{2,30,31,47}

Η πρώιμη BPV έχει συσχετιστεί με κακή έκβαση σε ασθενείς με ΑΕΕ,^{42,43} αλλά και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση.^{48–50} Σχετικά με την επίδραση της BPV στην αιμορραγική μετατροπή, ιδίως μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση, τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα.^{48,50} Οι αλλαγές στη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης μπορεί να επηρεάσουν την αιμάτωση του εγκεφάλου και να συμβάλλουν στην ανάπτυξη εμφράκτου και στον σχηματισμό οιδήματος.^{31,49}

3.3. Υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με κακή έκβαση στο ΑΕΕ.⁵⁰ Η αιτιολογία είναι πιθανόν πολυπαραγοντική. Σε μελέτη με αρουραίους, η δυσανεξία στη γλυκόζη που προκαλείται από το ΑΕΕ, σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον λιπώδη ιστό, μπορούσαν να ανασταλούν από τον β-αδρενεργικό αποκλειστή προπρανολόλη.⁵¹ Επί πλέον, η συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων νορεπινεφρίνης ούρων και υπεργλυκαιμίας στο ΑΕΕ υποστηρίζει τον ρόλο της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού.⁵² Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και μειωμένης BRS σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΑΕΕ,²² και έχει διαπιστωθεί ότι ο β-αποκλεισμός πριν από το ΑΕΕ μπορεί να αποτρέψει την πρώιμη υπεργλυκαιμία.⁵³

3.4. Ανοσοκαταστολή

Οι λοιμώξεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΑΕΕ και παρά τη βέλτιστη διαχείριση πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν βακτηριακές λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη του ΑΕΕ. Η πνευμονία και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού έχουν αναφερθεί σε ποσοστό έως 30% των ασθενών και επηρεάζουν δυσμενώς τη θνητότητα και

τη λειτουργική έκβαση.⁵⁴ Τα στοιχεία δείχνουν ότι η προκαλούμενη από το ΑΕΕ ανοσοκαταστολή (stroke-induced immune depression, SID) καθιστά τους ασθενείς ευάλωτους σε λοιμώξεις. Η δυσλειτουργία του ΑΝΣ φαίνεται να διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της SID, η οποία χαρακτηρίζεται από λεμφοπενία, εξασθενημένα Τ-βοηθητικά-1/φυσικούς φονείς και μια μετατόπιση στην παραγωγή κυτταροκίνης από βοηθητικά κύτταρα Τ (Th) 1 σε Th2.^{55,56} Πολύ πρόσφατα έχει αναφερθεί επίσης εξασθενημένη βακτηριοκτόνος λειτουργία των μονοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων ως μέρος του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος.⁵⁷ Πειράματα σε ποντικούς με ένα μοντέλο εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας δείχνουν ότι ένα κατεχολαμινο-εξαρτώμενο έλλειμμα στην έγκαιρη αντίδραση των κυττάρων-φυσικών φονέων και των Τ, ιδίως η μειωμένη παραγωγή ιντερφερόνης-γ, είναι ένας βασικός παράγοντας στην εξασθενημένη αντιβακτηριακή ανοσιακή απάντηση μετά από ΑΕΕ.⁵⁸ Η χορήγηση προπρανολόλης εμπόδισε την εν λόγω ελλειμματική απάντηση ιντερφερόνης-γ και την εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων. Στους ασθενείς φαίνεται να υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων νορεπινεφρίνης ούρων και της ανάπτυξης λοιμώξεων στην πρώιμη φάση του ΑΕΕ.^{59,60} Μια αναδρομική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΑΕΕ σε θεραπεία με β-αναστολείς ανέπτυσαν σημαντικά λιγότερο συχνά πνευμονία,⁶¹ γεγονός που υποδηλώνει ότι ο φαρμακολογικός αποκλεισμός της δραστηριότητας του συμπαθητικού μετά από το ΑΕΕ μπορεί να αποτρέψει το SID και να μειώσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις. Αυτό είναι σύμφωνο με πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, οι οποίες δείχνουν μια μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με πνευμονία από εισρόφηση και κοινή πνευμονία μετά από ΑΕΕ μέσω αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων.^{57,62}

3.5. Διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο

Διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο (sleep-disordered breathing, SDB) έχουν αναφερθεί στο 40–70% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ,^{63,64} ως επί το πλείστον με τη μορφή της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.⁶⁴ Οι SDB φαίνεται να είναι τόσο συνέπεια όσο και παράγοντας κινδύνου του ΑΕΕ. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου φαίνεται να προϋπάρχει του ΑΕΕ, ενώ η κεντρική περιοδική αναπνοή (central periodic breathing, CPB) ενδέχεται να είναι συνέπεια του ΑΕΕ. Η CPB έχει περιγραφεί στο 6–40% των ασθενών με ΑΕΕ.^{63,65–67} Η «ταλαντωτική» αναπνοή σε κλασική CPB προκύπτει από μια υπερανταπόκριση των χημειούποδοχέων του CO₂, που προκαλείται από αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και αυξημένο χρόνο κυκλοφορίας.⁶⁸ Η CPB έχει περιγραφεί σε ασθενείς με οξέα ΑΕΕ που αφορούν στη δεξιά νήσο, στον φλοιό του προσαγωγίου και στον θάλαμο.⁶⁶ Σπανιότερα, η

CPB έχει βρεθεί σε ασθενείς με έμφρακτα στην αριστερή νήσο ή στον μεσεγκέφαλο.⁶⁵ Μια μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ CPB και κακής έκβασης μετά από ΑΕΕ.⁶⁷

3.6. Διαταραχές ηχητικότητας

Πειραματικές μελέτες και μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η δραστηριότητα του συμπαθητικού μπορεί να επηρεάσει τους παράγοντες πήξης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων^{69,70} και ως εκ τούτου να αυξήσει τον κίνδυνο για περαιτέρω αγγειακά συμβάματα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποτροπιάζον ΑΕΕ και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.⁶⁹ Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού φαίνεται να επιβραδύνει την επίδραση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς με διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις.⁷¹ Η αδρενεργική διέγερση μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε αυξημένη ηχητικότητα αλλά και σε αύξηση της ινωδολύσης και είναι πιθανόν οι διαταραχές ηχητικότητας να είναι διαφορετικές σε υπερτασικούς ασθενείς έναντι των φυσιολογικών ατόμων,^{72,73} καθώς επίσης και σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση έναντι των υγιών.^{74,75} Μια μελέτη ανέφερε ότι υποτροπιάζον ΑΕΕ, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που παρουσίαζαν αυξημένη νορεπινεφρίνη στον ορό στην αρχική φάση.²

3.7. Κακόηθες εγκεφαλικό οίδημα

Σε πειραματικές μελέτες, η συμπαθητική υπερδραστηριότητα έχει συσχετιστεί με παραγωγή προφλεγμονώδους κυτταροκίνης,^{76,77} υπεργλυκαιμία^{77,78} και αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού,^{79,80} που είναι όλοι τους μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στον σχηματισμό εγκεφαλικού οιδήματος. Πιο πρόσφατα, η μειωμένη BRS βρέθηκε να συνιστά έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του κακόηθους ισχαιμικού ΑΕΕ με απειλητικό για τη ζωή εγκεφαλικό οίδημα.⁵

3.8. Άλλα κλινικά σύνδρομα

Η κλινική οντότητα της αντίπλευρης υπεριδρωσίας έχει ανευρεθεί σε ασθενείς με εκτεταμένη βλάβη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και έχει συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση.⁸¹ Η συνύπαρξη συνδρόμου Horner και υποϊδρωσίας κυρίως ομόπλευρα παρουσιάζεται σε ομόπλευρη βλάβη στελέχους,⁸² ενώ ομόπλευρο Horner σε συνδυασμό με αντίπλευρη υπεριδρωσία σε βλάβη οπίσθιας εγκεφαλικής με συνδυασμό βλάβης ανώτερου στελέχους και υποθαλάμου (χιαστή φυτική ημιπληγία). Οφείλεται σε συνδυασμό βλάβης του ομόπλευρου ευοδωτικού κέντρου του υποθαλάμου για

την κόρη και της χιαζόμενης φλοιο-υποθαλαμονωτιαίας ανασταλτικής οδού.⁸³ Σε βλάβη πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (παρακεντρική έλικα) παρατηρείται ακράτεια ούρων λόγω ανεξέλεγκτων συσπάσεων κύστης με συνοδό αντανακλαστική χαλάρωση έξω σφιγκτήρα.⁸⁴

4. ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Αρκετές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος ελέγχουν και επηρεάζουν το ΑΝΣ, περιλαμβανομένων του νησιδιακού φλοιού, του πρόσθιου και μέσου φλοιού του προσαγωγίου, του μεσοκοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, του μεσοραχιαίου θαλάμου, της αμυγδαλής, του ιππόκαμπου, του υποθάλαμου, της παρεγκεφαλίδας και διαφόρων πυρήνων του στελέχους.⁸⁵⁻⁸⁹ Τα έμφρακτα που αφορούν στη νήσο έχουν συσχετιστεί με αυξημένες κατεχολαμίνες στο πλάσμα,^{30,60} αρρυθμίες,^{14,30,35,90} νέα εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής,³⁴ μειωμένη HRV,^{14,15,18} μειωμένη BRS,²⁰ ανοσοκαταστολή⁹⁰ και υπεργλυκαιμία.^{91,92}

Μελέτες που διερευνούν την επίδραση της διέγερσης⁹³ και της αδρανοποίησης⁹⁴ του δεξιού και του αριστερού ημισφαιρίου αναδεικνύουν έναν κρίσιμο ρόλο του δεξιού ημισφαιρίου στη δημιουργία του συμπαθητικού τόνου και του αριστερού ημισφαιρίου στη δημιουργία του παρασυμπαθητικού τόνου. Ωστόσο, μελέτες σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Νησιδιακά έμφρακτα στο δεξιό ή και στο αριστερό ημισφαίριο έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης,^{2,30} διαταραχές επαναπόλωσης (παρατεταμένο QT, ανεστραμμένο T κύμα) στο ΗΚΓ,^{30,35} καρδιακές αρρυθμίες,^{1,14,30,35} μειωμένη HRV,^{14,15} αυξημένη καρδιακή τροπονίνη,³⁷ μειωμένη BRS,²¹ μειωμένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης³⁰ και λοιμώξεις μετά από ΑΕΕ.⁹⁵ Από την άλλη πλευρά, η κολπική μαρμαρυγή,⁹⁰ η διαταραγμένη HRV,¹⁸ η μειωμένη BRS²⁰ και τα καρδιακά συμβάματα³² έχουν επίσης συσχετιστεί με την αριστερή νησιδιακή ισχαιμία.

Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου ανέδειξαν διαφορετικούς ρόλους για το ΑΝΣ στα δεξιά και στα αριστερά, στα πρόσθια και στα οπίσθια, καθώς και στα ραχιαία και στα κοιλιακά τμήματα της νήσου του Reil. Η πρόσθια νήσος είναι μια περιοχή που επιδρά στο ΑΝΣ, ενώ η οπίσθια νήσος είναι περισσότερο ένας σπλαγγχνικός αισθητικός φλοιός.^{87,96} Ιδίως η δεξιά πρόσθια νήσος θεωρείται ότι ρυθμίζει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού.^{87,96} Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ραχιαία πρόσθια νήσος ήταν αμφοτερόπλευρα σχετιζόμενη με την παρασυμπαθητική ρύθμιση και ότι η δεξιά πρόσθια νήσος παρουσίαζε συμπαθητική επικράτηση.⁸⁷ Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από πειραματικές μελέτες ότι ο νησιδιακός φλοιός περιέχει τόσο συμπαθητικο-ανασταλτικές όσο και συμπαθητικο-διεγερτικές μονάδες.⁹⁷⁻⁹⁹ Η παρουσία των εν λόγω ανασταλτικών και διεγερτικών μονάδων θα μπορούσε να είναι διαφορετική στα κοιλιακά και στα ουραία τμήματα της νήσου.⁹⁷⁻⁹⁹

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η γνώση σχετικά με τις διαταραχές του ΑΝΣ στα ΑΕΕ παραμένει αποσπασματική. Έμφαση έχει δοθεί κυρίως στα όργανα-στόχους και, πιο συγκεκριμένα, στις καρδιακές επιπλοκές. Μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις είναι η αξιόπιστη μέτρηση και η παρακολούθηση της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ στο ΑΕΕ. Ωστόσο, η έλλειψη φυσιολογικών τιμών αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την κλινική πρακτική. Ο νησιδιακός φλοιός φαίνεται να είναι ένας βασικός παράγοντας στη ρύθμιση της αυτόνομης λειτουργίας. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος του δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Ο ρόλος των άλλων περιοχών του εγκεφάλου και της πλευράς της βλάβης στη δυσλειτουργία του ΑΝΣ μετά από ΑΕΕ μένει να διερευνηθεί περαιτέρω. Πρόσθετη έρευνα μπορεί να καθορίσει το αν η βαρύτητα του ΑΕΕ και η προσωπικότητα του ασθενούς είναι πιο σημαντικές από την εντόπιση της βλάβης.

ABSTRACT

Acute stroke and disorders of the autonomic nervous system

I.A. TZANOS,¹ K. GIOTI,² P. KOKOTIS³

¹Department of Rehabilitation, University General Hospital of Patra, Patra, ²First Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Rehabilitation Center, Ilion, ³First Department of Neurology, "Eginitio" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(1):56-63

Autonomic dysfunction, which typically presents with a predominance of sympathetic activity, is common after acute stroke. This is a review of the methods used to assess autonomic dysfunction in patients who have suffered stroke. It demonstrates a possible correlation between autonomic dysfunction and a variety of factors that have been asso-

ciated with a worse outcome of stroke, including heart arrhythmia, variability in blood pressure, hyperglycemia, immunosuppression, breathing disorders during sleep, thrombotic events, malignant edema, and other clinical syndromes. The insular cortex is thought to exert a significant effect in sympathovagal imbalance, but its precise role is still undefined.

Key words: Autonomic nervous system, Heart rate variability, Insular cortex, Norepinephrine, Stroke

Βιβλιογραφία

- COLIVICCHI F, BASSI A, SANTINI M, CALTAGIRONE C. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005, 36:1710–1715
- SANDER D, WINBECK K, KLINGELHÖFER J, ETGEN T, CONRAD B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001, 57:833–838
- ROBINSON TG, DAWSON SL, EAMES PJ, PANERAI RB, POTTER JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003, 34:705–712
- MAKIKALLIO AM, MAKIKALLIO TH, KORPELAINEN JT, SOTANIEMI KA, HUIKURI HV, MYLLYLÄ VV. Heart rate dynamics predict post-stroke mortality. *Neurology* 2004, 62:1822–1826
- SYKORA M, STEINER T, ROCCO A, TURCANI P, HACKE W, DIEDLER J. Baroreflex sensitivity to predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke* 2012, 43:714–719
- SYKORA M, DIEDLER J, TURCANI P, HACKE W, STEINER T. Baroreflex: A new therapeutic target in human stroke? *Stroke* 2009, 40:e678–e682
- ESLER M, JENNINGS G, KORNER P, WILLETT I, DUDLEY F, HASKING G ET AL. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988, 11:3–20
- HOLMES C, EISENHOFER G, GOLDSTEIN DS. Improved assay for plasma dihydroxyphenylacetic acid and other catechols using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994, 653:131–138
- GRASSI G, BOLLA G, SERAVALLE G, TURRI C, LANFRANCHI A, MANCIA G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci (Lond)* 1997, 92:285–289
- YUCHA CB. Use of microneurography to evaluate sympathetic activity in hypertension: A brief review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000, 25:55–63
- ZYGMUNT A, STANCZYK J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci* 2010, 6:11–18
- WEIMER LH. Autonomic testing: Common techniques and clinical applications. *Neurologist* 2010, 16:215–222
- ANONYMOUS. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996, 93:1043–1065
- COLIVICCHI F, BASSI A, SANTINI M, CALTAGIRONE C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004, 35:2094–2098
- TOKGÖZÖGLÜ SL, BATUR MK, TOPÇUOĞLU MA, SARIBAS O, KES S, OTO A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999, 30:1307–1311
- KORPELAINEN JT, SOTANIEMI KA, MÄKIKALLIO A, HUIKURI HV, MYLLYLÄ VV. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999, 30:1008–1013
- ORLANDI G, FANUCCHI S, STRATA G, PATALEO L, LANDUCCI PELLEGRINI L, PRONTERA C ET AL. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand* 2000, 102:317–321
- OPPENHEIMER SM, KEDEM G, MARTIN WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res* 1996, 6:131–140
- KURIYAMA N, MIZUNO T, NIWA F, WATANABE Y, NAKAGAWA M. Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction. *Neurol Res* 2010, 32:821–827
- SYKORA M, DIEDLER J, RUPP A, TURCANI P, STEINER T. Impaired baroreceptor reflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2009, 40:737–742
- ROBINSON TG, JAMES M, YOUDE J, PANERAI R, POTTER J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997, 28:1671–1676
- SYKORA M, DIEDLER J, POLI S, RIZOS T, KELLERT L, TURCANI P ET AL. Association of non-diabetic hyperglycemia with autonomic shift in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2012, 19:84–90
- SYKORA M, DIEDLER J, POLI S, RUPP A, TURCANI P, STEINER T. Blood pressure course in acute stroke relates to baroreflex dysfunction. *Cerebrovasc Dis* 2010, 30:172–179
- MALIK M, CAMM AJ. Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993, 72:821–822
- DANIELE O, CARAVAGLIOS G, FIERRO B, NATALÈ E. Stroke and cardiac arrhythmias. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002, 11:28–33
- KALLMÜNZER B, BREUER L, KAHL N, BOBINGER T, RAAZ-SCHRAUDER D, HUTTNER HB ET AL. Serious cardiac arrhythmias after stroke: Incidence, time course, and predictors – a systematic, prospective analysis. *Stroke* 2012, 43:2892–2897
- SPOSATO LA, KLEIN FR, JÁUREGUI A, FERRÚA M, KLIN P, ZAMORA R ET AL. Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: Importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012, 21:210–216
- SILVER FL, NORRIS JW, LEWIS AJ, HACHINSKI VC. Early mortality following stroke: A prospective review. *Stroke* 1984, 15:492–496
- RINCON F, DHAMOON M, MOON Y, PAIK MC, BODEN-ALBALA B, HOMMA S ET AL. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2008, 39:2425–2431
- SANDER D, KLINGELHOFER J. Changes of circadian blood pres-

- sure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *J Neurol* 1995, 242:313–318
31. SANDER D, KLINGELHÖFER J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994, 25:1730–1737
 32. LAOWATTANA S, ZEGER SL, LIMA JA, GOODMAN SN, WITTSTEIN IS, OPPENHEIMER SM. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology* 2006, 66:477–483
 33. RICCIO PM, KLEIN FR, PAGANI CASSARÁ F, MUÑOZ GIACOMELLI F, GONZÁLEZ TOLEDO ME, RACOSTA JM ET AL. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: Hypothetical implications. *Neurology* 2013, 80:1834–1840
 34. GONZÁLEZ TOLEDO ME, KLEIN FR, RICCIO PM, CASSARÁ FP, MUÑOZ GIACOMELLI F, RACOSTA JM ET AL. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: Evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013, 22:e486–e491
 35. DI PASQUALE G, PINELLI G, ANDREOLI A, MANINI G, GRAZI P, TONETTI F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987, 59:596–600
 36. FURE B, BRUUN WYLLER T, THOMMESSEN B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006, 259:592–597
 37. YAMOUR BJ, SRIDHARAN MR, RICE JF, FLOWERS NC. Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage. *Am Heart J* 1980, 99:294–300
 38. CHRISTENSEN H, BOYSEN G, CHRISTENSEN AF, JOHANNESSEN HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76:269–271
 39. CHEUNG RT, HACHINSKI V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000, 57:1685–1688
 40. BRITTON M, CARLSSON A, DE FAIRE U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986, 17:861–864
 41. WALLACE JD, LEVY LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981, 246:2177–2180
 42. GEEGANAGE C, TRACY M, ENGLAND T, SARE G, MOULINT, WOIMANT F ET AL. Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure, and variability) and early outcome after stroke: Data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* 2011, 42:491–493
 43. SARE GM, ALI M, SHUAIB A, BATH PM; VISTA COLLABORATION. Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: Data from the VISTA collaboration. *Stroke* 2009, 40:2098–2103
 44. CARLBERG B, ASPLUND K, HÄGG E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991, 22:527–530
 45. JANSEN PA, THIEN T, GRIBNAU FW, SCHULTE BP, WILLEMSSEN JJ, LAMERS KJ ET AL. Blood pressure and both venous and urinary catecholamines after cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg* 1988, 90:41–45
 46. NAKANO Y, OSHIMA T, OZONO R, HIGASHI Y, SASAKI S, MATSUMOTO T ET AL. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001, 88:181–186
 47. ALI K, LEONG KM, HOULDER S, GETOV S, LEE R, RAJKUMAR C. The relationship between dipping profile in blood pressure and neurologic deficit in early acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011, 20:10–15
 48. DELGADO-MEDEROS R, RIBO M, ROVIRA A, RUBIERA M, MUNUELA J, SANTAMARINA E ET AL. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2008, 71:552–558
 49. YONG M, KASTE M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008, 39:366–372
 50. CAPES SE, HUNT D, MALMBERG K, PATHAK P, GERSTEIN HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke* 2001, 32:2426–2432
 51. WANG C, SUN T, LI H, BAI J, LI Y. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb Res* 2011, 128:e107–e112
 52. SZCZUDLIK A, SLOWIK A, DEMBIŃSKA-KIEĆ A, ZDIENICKA A, ZWOLINSKA G, BANACH M. Daily excretion of epinephrine and norepinephrine in acute phase of cerebral ischemia. *Neurol Neurochir Pol* 1998, 32:767–778
 53. DZIEDZIC T, PERA J, ZUR-WYROZUMSKA K, KLIMKOWICZ-MROWIEC A, SZCZUDLIK A, SLOWIK A. Beta-blockers use and risk of hyperglycemia in acute stroke patients. *Atherosclerosis* 2012, 223:209–211
 54. EMSLEY HC, HOPKINS SJ. Acute ischaemic stroke and infection: Recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008, 7:341–353
 55. DIRNAGL U, KLEHMET J, BRAUN JS, HARMS H, MEISEL C, ZIEMSEN T ET AL. Stroke-induced immunodepression: Experimental evidence and clinical relevance. *Stroke* 2007, 38(Suppl 2):770–773
 56. VOGELGESANG A, GRUNWALD U, LANGNER S, JACK R, BROKER BM, KESSLER C ET AL. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke* 2008, 39:237–241
 57. RUHNAU J, SCHULZE K, GAIDA B, LANGNER S, KESSLER C, BRÖKER B ET AL. Stroke alters respiratory burst in neutrophils and monocytes. *Stroke* 2014, 45:794–800
 58. PRASS K, MEISEL C, HÖFLICH C, BRAUN J, HALLE E, WOLF T ET AL. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by post-stroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003, 198:725–736
 59. KLEHMET J, HARMS H, RICHTER M, PRASS K, VOLK HD, DIRNAGL U ET AL. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: Lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience* 2009, 158:1184–1193
 60. CHAMORRO A, AMARO S, VARGAS M, OBACH V, CERVERA A, GÓMEZ-CHOCO M ET AL. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007, 252:29–35
 61. DZIEDZIC T, SLOWIK A, PERA J, SZCZUDLIK A. Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007, 252:53–56
 62. MEISEL C, SCHWAB JM, PRASS K, MEISEL A, DIRNAGL U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6:775–786
 63. BONNIN-VILAPLANA M, ARBOIX A, PARRA O, GARCÍA-EROLES L, MONTSERRAT JM, MASSONS J. Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. *J Neurol* 2009, 256:2036–2042
 64. IRANZO A, SANTAMARÍA J, BERENQUER J, SÁNCHEZ M, CHAMORRO A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002, 58:911–916
 65. SICCOLI MM, VALKO PO, HERMANN DM, BASSETTI CL. Central pe-

- riodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke – neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* 2008, 255:1687–1692
66. HERMANN DM, SICCOLI M, KIROV P, GUGGER M, BASSETTI CL. Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007, 38:1082–1084
 67. ROWAT AM, DENNIS MS, WARDLAW JM. Central periodic breathing observed on hospital admission is associated with an adverse prognosis in conscious acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006, 21:340–347
 68. KÖHNLEINT, WELTET, TAN LB, ELLIOTT MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: A critical review of the current literature. *Thorax* 2002, 57:547–554
 69. VON KÄNEL R, DIMSDALE JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis *in vivo*. *Eur J Haematol* 2000, 65:357–369
 70. JIANG Q, GINGLES NA, OLIVIER MA, MILES LA, PARMER RJ. The anti-fibrinolytic SERPIN, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), is targeted to and released from catecholamine storage vesicles. *Blood* 2011, 117:7155–7163
 71. NISHIYAMA A, NIKAWA O, MOHRI H, TSUSHIMA M. Timing of anti-platelet effect after oral aspirin administration in patients with sympathetic excitement. *Circ J* 2003, 67:697–700
 72. LANDE K, OS I, KJELDEN SE, WESTHEIM A, AAKESSON I, HJERMANN I ET AL. Platelet volume, platelet release reaction and platelet response to infused adrenaline are increased in essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl* 1986, 714:129–132
 73. LANDE K, KJELDEN SE, OS I, WESTHEIM A, HJERMANN I, EIDE I ET AL. Increased platelet and vascular smooth muscle reactivity to low-dose adrenaline infusion in mild essential hypertension. *J Hypertens* 1988, 6:219–225
 74. GRIGNANI G, PACCHIARINI L, ZUCHELLA M, TACCONI F, CANEVARI A, SOFFIANTINO F ET AL. Effect of mental stress on platelet function in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Haemostasis* 1992, 22:138–146
 75. CANEVARI A, TACCONI F, ZUCHELLA M, PACCHIARINI L, SOFFIANTINO F, GRIGNANI G. Anti-thrombin III biological activity and emotional stress in patients with coronary artery disease. *Haematologica* 1992, 77:180–182
 76. WANG J, LI J, SHENG X, ZHAO H, CAO XD, WANG YQ ET AL. Beta-adrenoceptor mediated surgery-induced production of pro-inflammatory cytokines in rat microglia cells. *J Neuroimmunol* 2010, 223:77–83
 77. WANG YY, LIN SY, CHUANG YH, CHEN CJ, TUNG KC, SHEU WH. Adipose pro-inflammatory cytokine expression through sympathetic system is associated with hyperglycemia and insulin resistance in a rat ischemic stroke model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011, 300:E155–E163
 78. WATANABE M, TOMIYAMA-MIYAJI C, KAINUMA E, INOUE M, KUWANOY, REN H ET AL. Role of alpha-adrenergic stimulus in stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity. *Immunol Lett* 2008, 115:43–49
 79. SARMENTO A, BORGES N, AZEVEDO I. Adrenergic influences on the control of blood-brain barrier permeability. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991, 343:633–637
 80. CHI OZ, WANG G, CHANG Q, WEISS HR. Effects of isoproterenol on blood-brain barrier permeability in rats. *Neurol Res* 1998, 20:259–264
 81. KIM BS, KIM YI, LEE KS. Contralateral hyperhidrosis after cerebral infarction. Clinicoanatomic correlations in five cases. *Stroke* 1995, 26:896–899
 82. KORPELAINEN JT, SOTANIEMI KA, MYLLYLÄ VV. Ipsilateral hyperhidrosis in brain stem infarction. *Stroke* 1993, 24:100–104
 83. BASSETTI C, STAIKOV IN. Hemiplegia vegetativa alterna (ipsilateral Horner's syndrome and contralateral hemihyperhidrosis) following proximal posterior cerebral artery occlusion. *Stroke* 1995, 26:702–704
 84. MAITIN IB, CRUZ E. *Current diagnosis and treatment: Physical medicine and rehabilitation*. McGraw Hill Education, Lange, New York, 2015
 85. BENARROCH EE. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993, 68:988–1001
 86. FECHIR M, KLEGA A, BUCHHOLZ HG, PFEIFER N, BALON S, SCHLERETH ET AL. Cortical control of thermoregulatory sympathetic activation. *Eur J Neurosci* 2010, 31:2101–2111
 87. BEISSNER F, MEISSNER K, BÄR KJ, NAPADOW V. The autonomic brain: An activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci* 2013, 33:10503–10511
 88. CECHETTO DF. Cortical control of the autonomic nervous system. *Exp Physiol* 2014, 99:326–331
 89. NAGAI M, HOSHIDE S, KARIO K. The insular cortex and cardiovascular system: A new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens* 2010, 4:174–182
 90. VINGERHOETS F, BOGOUSSLAVSKY J, REGLI F, VAN MELLE G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993, 24:26–30
 91. ALLPORT L, BAIRD T, BUTCHER K, MACGREGOR L, PROSSER J, COLMAN P ET AL. Frequency and temporal profile of post-stroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006, 29:1839–1844
 92. ALLPORT LE, BUTCHER KS, BAIRD TA, MCGREGOR L, DESMOND PM, TRESS BM ET AL. Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia. *Stroke* 2004, 35:1886–1891
 93. OPPENHEIMER SM, GELB A, GIRVIN JP, HACHINSKI VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992, 42:1727–1732
 94. HILZ MJ, DÜTSCH M, PERRINE K, NELSON PK, RAUHUT U, DEVINSKY O. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol* 2001, 49:575–584
 95. KEMMLING A, LEV MH, PAYABVASH S, BETENSKY RA, QIAN J, MASRUR S ET AL. Hospital acquired pneumonia is linked to right hemispheric peri-insular stroke. *PLoS One* 2013, 8:e71141
 96. MACEY PM, WU P, KUMAR R, OGREN JA, RICHARDSON HL, WOO MA ET AL. Differential responses of the insular cortex gyri to autonomic challenges. *Auton Neurosci* 2012, 168:72–81
 97. ZHANG ZH, RASHBA S, OPPENHEIMER SM. Insular cortex lesions alter baroreceptor sensitivity in the urethane-anesthetized rat. *Brain Res* 1998, 813:73–81
 98. YASUI Y, BREDER CD, SAPER CB, CECHETTO DF. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1991, 303:355–374
 99. OPPENHEIMER SM, CECHETTO DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990, 533:66–72
- Corresponding author:*
I.A. Tzanos, 16 Evrialis street, 145 62 Kifissia, Attica, Greece
e-mail: tzanosalexandros@yahoo.gr