



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Neurologijos ir Neurochirurgijos Klinika, Klinikinės Medicinos Institutas

Elžbieta Šolytė, 6 kursas, 5 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Insultas ir autonominė nervų sistema

Stroke and the Autonomic Nervous System

Darbo vadovas

asist. dr. Aleksandra Ekkert

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Dalius Jatužis

Konsultantas (jei yra)

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas

elzbieta.solyte@mf.stud.vu.lt

Turinys

1. Santrauka (2)

- 1.1. Abstract (2)
- 1.2. Santrumpos (2)
- 1.3. Raktažodžiai (2)

2. Įvadas (4)

- 2.1. Paieškos strategija (4)

3. Insulto širdies Sindromas (5)

- 3.1. Epidemiologija (5)
- 3.2. Fenotipai (8)
 - 3.2.1. Miokardo pažeidimas ir ūminis koronarinis sindromas (8)
 - 3.2.2. Aritmijos ir AFDAS (10)
 - 3.2.3. Širdies nepakankamumas ir *takotsubo* kardiomiopatija (13)

4. Hipertenzija (16)

5. Virškinimo trakto kontrolės sutrikimai (22)

- 5.1. Rijimo, stemplės peristaltikos ir apatinio stemplės rauko funkcijos sutrikimai (22)
- 5.2. Stresinių opų formavimasis ir kraujavimas iš virškinimo trakto (25)
- 5.3. Žarnyno motorikos sutrikimai ir disbiozė (27)

6. Apatinių šlapimo takų funkcijos sutrikimai (30)

- 6.1. Neuroanatominės sąsajos (31)
- 6.2. Šlapimo nelaikymas ir šlapimo susilaikymas (32)

7. Kvėpavimo sutrikimai (34)

- 7.1. Ūminiai kvėpavimo sutrikimai (34)
- 7.2. Miego apnėja (36)

8. Apibendrinimas (38)

9. Išvados (40)

- 9.1. Rekomendacijos (40)

10. Literatūros sąrašas (41)

11. Priedai (57)

1. Santrauka

Kasmet yra nustatoma beveik 12 milijonų naujų insulto atvejų. Centrinėje nervų sistemoje yra lokalizuotas centrinis autonominis tinklas, kurio pažeidimai gali sukelti autonominės funkcijos sutrikimus. Centrinis autonominis tinklas yra išsidėstęs difuziškai, todėl įvairios lokalizacijos smegenų kraujagyslių pažeidimai gali sutrikdyti jo funkciją. Insulto sukelti autonominės funkcijos sutrikimai didina blogų insulto išaiščių, infekcijų, širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo ir ankstyvos mirties riziką. Dalis šių sutrikimų gali turėti ūmių ir akivaizdžių pasekmių – gali sukelti miokardo pažeidimą, aritmijas, širdies nepakankamumą, kraujavimą iš virškinimo trakto, kvėpavimo ritmo sutrikimus ar šlapimo susilaikymą ar nelaikymą. Tačiau kai kurių autonominės nervų sistemos sutrikimų pacientai gali ir nejausti, bet šie sutrikimai gali būti pavojingi. Šioje naratyviojoje apžvalgoje nagrinėjami po insulto išsivystančių autonominės nervų sistemos sutrikimų spektras, jų patofiziologiniai mechanizmai bei gydymo ypatybės.

1.1. Abstract

Nearly 12 million new cases of stroke are recorded annually. The central autonomic network is located within the central nervous system, and lesions to this network can induce autonomic dysfunction. The central autonomic network is diffusely distributed throughout the central nervous system, therefore lesions of any localisation can impair the function this network. Stroke induced autonomic derangements increase the risk of poor stroke outcomes, infections, cardiovascular damage, and early death. Some autonomic function alterations can have acute and obvious consequences – they can lead to myocardial injury, arrhythmia, heart failure, gastrointestinal bleeding, impaired respiratory rhythm or urinary retention or incontinence. However, some impairments of autonomic function can go unnoticed by patients, but can still be hazardous. This narrative review examines the spectrum of post-stroke autonomic dysfunction, its pathophysiological mechanisms and the intricacies of its management.

1.2. Santrumpos

PI – pasikliautinis intervalas

RS – rizikos santykis (angl. *hazard ratio*)

ŠS – šansų santykis

SR – santykinė rizika (angl. *relative risk*)

TP – tarpkvartilinis plotis

IŠS – insulto širdies sindromas (angl. *Stroke-Heart Syndrome*)

PV – prieširdžių virpėjimas

AFDAS – po insulto nustatomas prieširdžių virpėjimas (angl. *Atrial Fibrillation Diagnosed After Stroke*)

cTn – širdžiai specifinis troponinas (angl. *cardiac Troponin*)

NIHSS – nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (angl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

NSTEMI – ne-ST pakilimo miokardo infarktas (angl. *Non-ST Elevation Myocardial Infarction*)

NOS – azoto monoksido sintazė

NO – azoto monoksidas

MCAO – vidurinės smegenų arterijos okliuzija (angl. *Middle Cerebral Artery Occlusion*)

DMH – dorsomedialinis pogumburio branduolys (angl. *DorsoMedial Hypothalamic nucleus*)

ŠSD – Širdies Susitraukimų Dažnis

TS – *takotsubo* sindromas

ASR – apatinis stemplės raukas

GERL – GastroEzofaginio Refliukso Liga

VB – vertebrobazilinis baseinas

KIVT – kraujavimas iš virškinimo trakto

PSI – protonų siurblio inhibitoriai

H2RB – Histamino-2 Receptoriaus Blokatoriai

SAH – Subarachnoidinė kraujosruva (angl. *SubArachnoid Haemorrhage*)

ENS – enterinė nervų sistema

NA-MM – su neuronais susiję *lamina muscularis* makrofagai (angl. *Neuron-Associated Muscularis Macrophages*)

PSCI – po insulto išsivystantis kognityvinės funkcijos sutrikimas (angl. *Post-Stroke Cognitive Impairment*)

LPS – lipopolisacharidas

LPB – lipopolisacharidą sujungiantis baltymas (angl. *Lipopolysaccharide Binding Protein*)

ČSK – Čeino Stoukso kvėpavimas (angl. *Cheyne-Stokes breathing*)

PaCO₂ – anglies dioksido parcialinis slėgis

AHI – Apnėjos-Hipopnėjos indeksas

1.3. Raktažodžiai

Insultas, autonominė nervų sistema, autonominės nervų sistemos sutrikimas

2. Įvadas

2021 metų Pasaulinės Ligų Naštos tyrimo (angl. *the Global Burden of Disease Study*) sisteminės analizės duomenimis, kasmet yra nustatoma beveik 12 milijonų naujų insulto atvejų (1). Visuotinai pripažinta, kad somatiniai insulto simptomai, tokie, kaip parėzė, hipestezija, koordinacijos sutrikimas, sukelia negalią (1). Tačiau insulto metu išsivystantis autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas taip pat didina ankstyvos mirties ir vėlesnių širdies kraujagyslių įvykių (2, 3), blogesnių neurologinių išeičių (4, 5), infekcijų (6-8) bei insulto pasikartojimo (9, 10) riziką. Nors pagal apibrėžimą autonominė nervų sistema turėtų funkcionuoti nepriklausomai, tačiau periferinių autonominių neuronų veikla yra valdoma centrinio autonominio tinklo (11). Šis tinklas yra platus – apimantis nugaros smegenų preganglioninių autonominių neuronų branduolius, smegenų kamieno presimpatinius ir parasimpatinius branduolius, pogumburį, limbines požievines struktūras ir pačią smegenų žievę (11). Centrinio autonominio tinklo funkcija apima ne vien homeostazės užtikrinimui skirtas tiesiogines reakcijas į visceralinius dirgiklius. Kartu šis tinklas užtikrina ir vidaus organų veiklos pritaikymą prie suprantamo išorinės aplinkos konteksto, žmogaus emocinės būklės bei planuojamų judėjimo veiksmų (12). Dėl šios priežasties, centrinis autonominis tinklas integruoja didžiulį kiekį įvairiausių centrinės nervų sistemos struktūrų signalų, o informacijos apdirbimas vyksta įvairiose centrinio autonominio tinklo vietose (12). Todėl panašios patologinės autonominės reakcijos gali būti matomos dirginant ar pažeidžiant kelias smegenų zonas. Pavyzdžiui, tiek rostralinio ventrolateralinio pailgųjų smegenų branduolio dirginimas (13), tiek salos dirginimas (14, 15) gali išprovokuoti tokį patį simpatinės nervų sistemos aktyvumo padidėjimą. Dėl tokio difuzinio, visus centrinės nervų sistemos anatominius komponentus apimančio, šio tinklo išsidėstymo, įvairių lokalizacijų ūminiai smegenų pažeidimai gali sutrikdyti autonominės nervų sistemos funkciją.

Nors pastarųjų 10 metų laikotarpiu po ūmių galvos smegenų kraujotakos sutrikimų išsivystę autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimai, sulaukia vis daugiau susidomėjimo (16-18), tačiau dalis esminių aspektų – patofiziologiniai mechanizmai, priežastinis ryšys su stebimais kitų organų sistemų pažeidimais, bei terapinės galimybės leidžiančios funkcijos sutrikimus koreguoti – išlieka nepilnai išaiškinti.

Šios apžvalgos tikslas – įvertinti šiuo metu išleistoje mokslinėje literatūroje aprašomų po insulto išsivystančių autonominių komplikacijų spektrą, epidemiologiją, patofiziologinius mechanizmus, gydymą ir identifikuoti sritis, kurios nėra pakankamai ištirtos.

2.1. Paieškos strategija

Pradinė paieška buvo atlikta PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>), Wiley (<https://onlinelibrary.wiley.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Sage

(<https://www.sagepub.com/>), AHA Journals (<https://www.ahajournals.org/>) ir GoogleScholar (<https://scholar.google.com/>) duomenų bazėse. Paieškai naudotų terminų sąrašas nurodytas pirmame priede (priedas nr.1). Įvertinus surinktus pradinius duomenis, ir stebint dalį išskirtų funkcijų sutrikimus nagrinėjančių tyrimų stoką pradinės paieškos rezultatuose, buvo atlikta papildoma paieška pasitelkiant algoritmines paieškos sistemas (Google, Ecosia). Papildomai paieškai taip pat buvo naudojami pirmame priede (priedas nr.1) nurodyti paieškos terminai.

3. Insulto širdies sindromas

Ankstųjų insulto fazių metu, sunkių širdies kraujagyslių įvykių rizika neproporcingai padidėja (2, 3). Pirmų 30 dienų po insulto laikotarpiu sunkių širdies kraujagyslių įvykių rizika padidėja 25 kartus, lyginant su tokio paties amžiaus ir kardiologinės rizikos žmonėmis (2). Taip pat, šis rizikos padidėjimas stebimas ir pacientams, kurie iki insulto neturėjo jokių dokumentuotų širdies ir kraujagyslių ligų (3, 19). Net ir pacientams, kurie iki insulto turėjo nustatytų kardiologinių ligų, dažnai nustatomi nauji širdies funkcijos sutrikimai (9). Taip pat, po insulto nustatomų širdies funkcijos sutrikimų rizika koreliuoja su paciento neurologinės būklės sunkumu (20) bei specifinėmis smegenų pažeidimo lokalizacijomis (21-27).

2018 metais J. Scheitz ir kt. pasiūlė po insulto aptinkamų širdies funkcijos sutrikimų visumai apibendrinti skirtą terminą – insulto širdies sindromas (IŠS, angl. *Stroke-Heart Syndrome*) (16). Šiuo metu priimta, kad IŠS yra priskiriamos visos naujos kardiologinės komplikacijos, įvykstančios per pirmas 30 dienų po insulto (17). Dėl klinikinių simptomų įvairovės IŠS spektras yra suskirstytas į fenotipus pagal dominuojančios nustatomas reiškinius: 1) po insulto nustatomi išeminiai ir ne-išeminiai ūminiai miokardo pažeidimai, 2) po insulto įvykęs ūminis miokardo infarktas (MI), 3) po insulto nustatomas širdies nepakankamumas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, 4) po insulto išsivystantis *takotsubo* sindromas, 5) staigi kardialinė mirtis po insulto, 6) po insulto nustatomi patologiniai elektrokardiografiniai (EKG) pakitimai bei aritmijos (18). Taip pat, kaip atskiras fenotipas išskiriamas 7) po insulto nustatomas prieširdžių virpėjimas (angl. *Atrial Fibrillation Diagnosed After Stroke, AFDAS*) (18).

3.1. Epidemiologija

IŠS būdinga specifinė širdies kraujagyslių įvykių rizikos laiko dinamika. L.A. Sposato ir kt. 2020 metų didelės apimties retrospektiniame kohortiniame tyrime nustatyta, kad didžiausia sunkių širdies kraujagyslių įvykių rizika yra stebima pirmomis 30 dienų po įvykusio insulto (2). Šiuo laikotarpiu pacientams patyrusiems pirmą gyvenime išeminį insultą buvo nustatyta 25 kartus padidėjusi širdies kraujagyslių įvykių rizika (rizikos santykis (RS) 25,0 [95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 20,49-30,51]) (2). Praėjus 31-90 dienų po insulto ši rizika sumažėja apie 5 kartus (RS 4,85 [95 proc. PI 4,11–5,72]), ir po pirmų trijų mėnesių išlieka maždaug 2 kartus didesnė, nei insulto nepatyrusioje

populiacijoje (RS 2,17 [95 proc. PI 1,98–2,37]) (2). J. Prosser ir kt. nustatė, kad per pirmas 12 savaičių 19 proc. pacientų patiria bent vieną sunkų širdies kraujagyslių įvykį, ir apskaičiavo, kad didžiausia rizika kyla per pirmas dvi savaites, o ypač didelė – 2-3 dienomis po insulto (3). Šių dienų metu įvykių dažnis pasiekė 2 proc. pacientų per parą (3). Taip pat tyrime buvo stebima panaši kardialinių mirčių rizikos dinamika. 1/1 000 pacientų per parą siekiantis dažnio pikas (RF=0,001) buvo nustatytas apie 14 dieną po insulto (3). Po piko buvo stebimas laipsniškas rizikos mažėjimas (3).

Didesnė ritmo ir laidumo sutrikimų rizika pirmomis dienomis po insulto taip pat stebėta ankstesniuose EKG tyrimuose (20, 28). B. Kallmünzer ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime, visiems įtrauktiems insultą patyrusiems pacientams 72 valandas buvo EKG telemetrija pastoviai monitoruojama širdies veikla (20). Kliniškai reikšmingų aritmijų epizodai buvo aptikti 25,1 proc. pacientų, kurių 24 proc. buvo stebimas hemodinamikos nestabilumas (20). 52,2 proc. visų fiksuotų įvykių buvo nustatyti pirmų 12 valandų po insulto metu, o per pirmą parą jau buvo užfiksuoti 74,4 proc. visų aritmijų epizodų. O. Daniele retrospektiniame kohortiniame tyrime 75 proc. dėl insulto hospitalizuojamų pacientų priėmimo skyriuje atliktoje EKG buvo aptikta naujų pakitimų (28). Tačiau 70 proc. pacientų po dviejų savaičių atlikus pakartotines EKG, šių pakitimų nebebuvo nustatoma (28).

Remiantis šiais pastebėjimais buvo prieitas susitarimas IŠS reiškiniais laikyti naujas kardiologines komplikacijas, įvykusias per 30 dienų po insulto (17, 18). Bendras IŠS dažnis pirmo mėnesio po išeminio insulto metu buvo nagrinėtas dviejuose didelės apimties 2024 metų retrospektiniuose kohortiniuose tyrimuose (29, 30). Nustatytas dažnis kiek skiriasi - B.J.R. Buckley ir kt. tyrime IŠS aptiktas 20 proc. įtrauktų pacientų (29), H. Ishiguchi ir kt. aprašo 14,2 proc. dažnį tirtoje kohortoje (30). Nors remiantis pradine IŠS sąvoka, IŠS yra priskiriamos tik po išeminio insulto išsivystę kardiologinės komplikacijos (16), tačiau panašus širdies funkcijos sutrikimų dažnis yra nustatomas ir po hemoraginio insulto. 2024 metų K.L. Hoad ir kt. retrospektinio kohortinio duomenimis, 15 proc. pacientų po intrasmeeginės kraujosruvos išsivysto IŠS (10). Svarbu paminėti, jog šiuose tyrimuose IŠS buvo priskirti kitokie diagnostiniai kodai, o dėl šios priežasties tyrimuose nustatyti IŠS dažniai galėjo skirtis ne vien dėl į kohortas įtrauktų pacientų individualių savybių, bet ir dėl metodologinių skirtumų (10, 29, 30). B.J.R. Buckley ir kt. bei K.L. Hoad ir kt. tyrimuose buvo naudojami vienodi pacientų grupavimo kriterijai – dokumentuoti IŠS priskirti TLK-10-KM (tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtasys pataisytas ir papildytas leidimas, klinikinė modifikacija, angl. *ICD-10-CM, the International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification*) kodai buvo identiški. Todėl toks panašus IŠS dažnis, nepriklausomai nuo insulto tipo, galėtų rodyti, kad IŠS tikimybė gal būt iš tiesų yra vienoda (10, 29). Detaliau skirtumus tarp IŠS pasireiškimo dažnio išeminį insultą ir hemoraginį insultą patyrusių

pacientų grupėse nagrinėjo H. Ishiguchi ir kt. vėlesniame atvejo kontrolės tyrime (31). Autoriai nustatė, kad nors IŠS yra kiek dažnesnis išeminį insultą patyrusių pacientų grupėje, tačiau šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas (13 proc. ir 16 proc.; $p=0,1$) (31).

Dalis rizikos veiksnių taip pat jau yra nustatyti. Visų pirma – yra pastebėta sąsaja tarp lėtinių širdies ligų ir po insulto išsivystančių naujų širdies funkcijos sutrikimų (20, 28, 30). Pavyzdžiui, yra galima pastebėti IŠS dažnių skirtumą lyginant tyrimų, į kuriuos buvo įtraukti ir neįtraukti pacientai, iki insulto turėję dokumentuotų širdies ligų, aprašomus rezultatus. L.A. Sposato ir kt. nustatė mažesnę kardiologinių komplikacijų dažnį tirtoje kohortoje – tyrimo autoriai nustatė 9,1 proc. kardiologinių komplikacijų pasireiškimą dažnį per pirmus metus nuo išeminio insulto (2). Lyginant su anksčiau minėtų 2024 metų retrospektinių kohortinių tyrimų pateiktu 14,2-20 proc. dažniu (10, 29, 30), L.A. Sposato ir kt. tyrime nustatytas dažnis yra daugiau nei dvigubai mažesnis. Tačiau į šį tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kurie iki insulto neturėjo jokių dokumentuotų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (2). J. Prosser ir kt. bei B. Kallmünzer ir kt. taip pat nurodo stebimą koreliaciją tarp pacientų turimų širdies ligų ir IŠS pasireiškimą dažnio (20, 28). Specifiškai B. Kallmünzer ir kt. nurodo 1,7 kartus didesnę aritmijų tikimybę pacientams, turintiems diagnozuotų struktūrinių širdies ligų (šansų santykis (ŠS) 1,706 [95 proc. PI 1,131-2,571; $p=0,011$]) (20).

2024 metų H. Ishiguchi ir kt. atliktoje klasterių analizėje vertino IŠS turinčių pacientų rizikos profilius (30). Autoriai nustatė, kad didžiausia IŠS riziką turėjo pacientai, turintys lėtinių širdies ligų (RS 2,01 [95 proc. PI 1,70–2,38]) (30). Taip pat reikšmingai didesnė rizika buvo nustatyta vyresnio amžiaus pacientams, iki insulto turėjusiems diagnozuotą prieširdžių virpėjimą (PV) (RS 1,26 [95 proc. PI 1,05–1,51]) (30). Tačiau publikacijoje pabrėžiama, kad 75 proc. visų nustatytų PV ir 67 proc. visų širdies nepakankamumo atvejų buvo naujai nustatyti pacientams, kurie iki insulto šių diagnozių neturėjo (30). Bet ankstesnė kitokios lėtinės širdies ligos diagnozė naujo PV ar plazdėjimo riziką didino du kartus (RS 2,05 [95 proc. PI 1,51–2,78]), o naujo širdies nepakankamumo riziką – maždaug 1,5 karto (RS 1,52 [95 proc. PI 1,03–2,25]) (30).

B.J.R. Buckley ir kt. nustatė, jog pacientai, kuriems po išeminio insulto išsivysto IŠS turi 2,5 kartus didesnę miokardo infarkto (RS 2,50 [95 proc. PI 2,43–2,58, $P < 0,01$]), 1,5 didesnę mirties (RS 1,47 [95 proc. PI 1,44–1,49, $P < 0,01$]) ir nedidelę, bet reikšmingai didesnę insulto pasikartojimo (RS 1,12 [95 proc. PI 1,11–1,13, $P < 0,01$]) riziką pirmų 5 metų po insulto laikotarpyje (9). Pacientai, kuriems IŠS išsivysto po hemoraginio insulto turi panašią mirties (RS 1,49 [95 proc. PI 1,45–1,53]) ir hemoraginio insulto pasikartojimo (RS 1,08 [95 proc. PI 1,05–1,11]) riziką (10). Tačiau šių pacientų miokardo infarkto (RS 3,64 [95 proc. PI 3,34–3,97]) ir išeminio insulto (RS 1,65 [95 proc. PI 1,60–1,71]) rizika yra didesnė (10).

3.2. Fenotipai

3.2.1. Miokardo pažeidimas ir ūminis koronarinis sindromas

Miokardo pažeidimas, ypač besimptomis miokardo pažeidimas yra turbūt daugiausiai neaiškumų ir klausimų sukelianti IŠS spektro būklė. Besimptomis miokardo pažeidimo markerių, dažniausiai širdžiai specifinių troponinų (angl. *cardiac Troponin, cTn*), koncentracijos serume padidėjimas nustatomas 8,7-60 proc. pacientų (20, 22, 32-38). Tyrimuose aptinkama daugybė sąsajų tarp šio rodiklio pokyčių ir su ūminiu širdies pažeidimu tiesiogiai nesusijusių veiksnių: vyresnio amžiaus (33, 35-38), blogesnės inkstų funkcijos (33, 35-38), hipertenzijos (35-37), miokardo hipertrofijos (32, 33), PV (35, 38) bei lėtinių širdies ligų (32, 33, 35-38). Tačiau pacientų, turinčių cTn padidėjimą grupėse taip pat dažniau yra stebima ir kitų ūminio miokardo pažeidimo bruožų – išemijai būdingų EKG pakitimų (32), lokalių širdies sienelės kinetikos sutrikimų (34) ar sutrikusio kairiojo skilvelio kontraktiliškumo (37). Vienas pastebėjimas leidžiantis diferencijuoti, tikėtina, neurogeninio miokardo pažeidimo sukeltą cTn pakilimą su lėtiniu koncentracijos padidėjimu – aptikta cTn koncentracijos dinamika laike (33, 35, 36). Y. X. Cui ir kt. nustatė, kad po insulto cTn koncentracija kinta laipsniškai, pasiekia piką 2 dieną po insulto ir vėliau pradeda mažėti, kas parodo ūminį procesą (36). J.F. Scheitz taip pat nustatė, kad, nors po ūminio išeminio insulto padidėjusi cTn koncentracija gali būti išmatuojama beveik 60 proc. pacientų, tačiau dinaminis šio rodiklio pokytis yra retesnis (35). Dinaminis cTn koncentracijos kitimas yra aptinkamas 13,5 proc. pacientų ir šiems pacientams yra būdinga sunkesnė neurologinė būklė (Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalės (Angl. *National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS*) balo mediana 9 palyginti su 5, $p<0,01$) bei didesnis mirštamumas ankstyvoje insulto fazėje (RS 3,1 [95 proc. PI 1,6-6,1]) (35). M. Rosso retrospektiniame kohortiniame tyrime taip pat nustatyta, kad pacientams, turintiems dinaminį cTn pakilimą miokardo infarktas per pirmas 7 dienas po insulto išsivysto reikšmingai dažniau (22). MI yra ypač dažnesnis tiems pacientams, kuriems pirmų 72 valandų metu yra stebimas cTn koncentracijos didėjimas (54 proc. cTn didėjančioje grupėje, 33 proc. mažėjančioje, 0 proc. turintiems nekintantį pakilimą, $p<0,01$) (22). Todėl tikėtina, kad cTn pakilimas po insulto gali būti dvejopos kilmės – lėtinių gretutinių ligų sukeltas arba išsivystantis dėl ūminio neurogeninio širdies pažeidimo.

Epidemiologiniuose tyrimuose aprašomas ūminio koronarinio sindromo dažnis insultą patyrusių pacientų populiacijoje yra įvairus. B.J.R. Buckley ir kt. tyrime nurodomas 11,1 proc. dažnis per pirmas 30 dienų po insulto (9), H. Ishiguchi ir kt. – 1 proc. išeminio insulto grupėje ir 0,7 proc. hemoraginio grupėje (31). S. Mehta ir kt. retrospektinio kohortinio tyrimo duomenimis – iš beveik 2 milijonų įtrauktų, dėl ūminio išeminio insulto hospitalizuotų pacientų, 1,6 proc. stacionarizacijos metu buvo diagnozuotas ne-ST segmento pakilimo miokardo infarktas (angl. *Non-ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI*) (39). Šių pacientų mirštamumas buvo reikšmingai didesnis –

pacientų, kuriems hospitalizacijos metu išsivysto NSTEMI, mirties rizika yra beveik 4 kartus didesnė (ŠS 3,6 [95 proc. PI 3,29 – 3,93; $p < 0,001$]) (39). Tačiau skubi perkutaninė vainikinės arterijos revaskuliarizacija reikšmingai sumažina mirties riziką (ŠS 0,35 [95 proc. PI 0,23 – 0,54; $p < 0,001$]) (39).

Įdomus radinys aprašytas keliuose nagrinėtuose tyrimuose – salos pažeidimo koreliacija su miokardo pažeidimo rizika (32, 35). J.F. Scheitz ir kt. tyrimo duomenimis – pacientams, kuriems buvo nustatytas dinaminis cTn pakilimas, dešinėsios salos pažeidimai buvo daugiau nei du kartus dažnesni (23,1 proc. palyginti su 11,3 proc.; $p < 0,01$) (35). 2017 metų T. Krause ir kt. topografiniame tyrime ši sąsaja taip pat buvo patvirtinta (26). Autorių nustatyta priekinės dorsalinės dešinės salos dalies bei *operculum frontale* išeminio pažeidimo koreliacija su ūminiam miokardo pažeidimui būdingu dinaminio cTn koncentracijos pakilimu (26). Ši sąsaja buvo nepriklausoma nuo amžiaus, NIHSS balo, pažeidimo tūrio ir laiko tarp troponino koncentracijos matavimų (26). Tačiau buvo pastebėta teigiamą koreliaciją tarp neurologinės būklės sunkumo bei pažeidimo tūrio ir dinaminio troponinų koncentracijos padidėjimo (26).

J. Min ir kt. laboratorinių gyvūnų modelyje nustatyta panaši sąsaja tarp salos išemijos ir miokardo pažeidimo (40). Tačiau šiuo atveju, tik kairės salos pažeidimai buvo susiję su miokardo funkcijos sutrikimu (40). Tyrime nustatyta tiesioginė koreliacija tarp išeminio pažeidimo kairėje saloje dydžio ir kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo (40). Taip pat, gyvūnų, turinčių kairės salos infarktą, miokardo histologinės analizės metu buvo stebima kardiomiocitų nekrozė (40). Autorių teigimu, tikėtina, kad šis pažeidimas yra sukeltas simpatinės nervų sistemos aktyvumo išaugimo (40). Miokardo pažeidimą turinčių gyvūnų kraujo serume buvo nustatyta reikšmingai išaugusi norepinefrino koncentracija (40). Šio katecholamino koncentracijos padidėjimas taip pat buvo aptiktas pačiame miokardo audinyje (40).

Dėl tarprūšinių skirtumų, žmonėse po insulto įvykstančius miokardo pokyčius su gyvūnų modeliais reikėtų lyginti atsargiai. Tačiau yra žinoma, jog žmonėms taip pat yra stebimas plazmos norepinefrino koncentracijos padidėjimas po insulto (41), todėl simpatinis mechanizmas šiuo atveju taip pat yra įmanomas. Tokią galimą pažeidimo kilmę parodo ir 2024 metų H. Stengl ir kt. perspektyvinio kohortinio tyrimo radiniai (42). Pacientams, kuriems po insulto yra nustatomas sunkus baroreflekso nepakankamumas, praėjus metams nuo insulto yra reikšmingai dažniau nustatoma neaiškos kilmės miokardo fibrozė (koreguotas ŠS 5,8 [95 proc. PI 1,3-25,9]) (42). Galimai svarbus patofiziologinis aspektas insultą patyrusių žmonių populiacijoje – iki IŠS pacientų turimos lėtinės subklinikinės širdies ligos. 2016 H.C. Mochmann ir kt. analizavo po insulto cTn padidėjimą turinčių, insultą persirgusių pacientų koronarinės angiografijos rezultatus (43). Autoriai nustatė, kad nors daugumai šių pacientų kritinės vainikinės arterijos stenozės, būdingos miokardo infarktui, nėra randama, tačiau daugiau nei pusei pacientų yra aptinkama lėtinė koronarinė

aterosklerozė (43). Sveiko žmogaus vainikinėse arterijose, adrenerginė stimuliacija sukelia nuo β -2 receptoriaus priklausomą vazodilataciją (44, 45). Tačiau esminis šios kaskados žingsnis yra endotelyje vykstanti simpatinės stimuliacijos skatinama azoto monoksido (NO) sintezė (46). Todėl net esant hemodinamiškai nereikšmingai vainikinių arterijų aterosklerozei, šis atsakas gali būti sutrikęs dėl endotelio pažeidimo (44, 47). O nusilpus β -2 receptoriaus valdomoms reakcijoms, lieka neoponuojami α -adrenerginių receptorių atsakai, sukeliantys priešingą kraujagyslių atsaką (48, 49). Didėjant simpatinės nervų sistemos aktyvumui šių receptorių dirginimas skatina vazokonstrikciją, ir tuo pačiu gali sukelti miokardo išemiją (44, 47, 49, 50).

2020 metų P. Willeit ir kt. klinikinio tyrimo duomenimis, po insulto taikant platesnį širdies ir kraujagyslių sistemos ištyrimą ir pritaikius individualią prevencijos taktiką, širdies kraujagyslių įvykių riziką galima sumažinti 37 proc. (RS 0,63 [95 proc. PI 0,45-0,88; $p=0,007$]) (51).

Atsižvelgiant į tai, kad daugiau nei ketvirtadaliui insultą patyrusių pacientų gali būti nustatoma didelės rizikos subklinikinė koronarinė širdies liga (52), o didelei daliai pacientų, kuriems nustatomas miokardo pažeidimas insulto metu gali būti nustatyta koronarų aterosklerozė (43), galima prieiti išvadą, kad aptikus net ir besimptomį cTn pakilimą insulto metu, detalesnis širdies kraujagyslių ištyrimas yra tikslingas. ir pagal aptiktus radinius pritaikyta koronarinės ligos prevencija galėtų sumažinti tolesnių kardiologinių komplikacijų riziką (51).

3.2.2. Aritmijos ir AFDAS

Literatūroje nurodomas aritmijų dažnis taip pat skiriasi tarp tyrimų. B. Kallmünzer ir kt. reikšmingas aritmijas aptiko 25,1 proc. pacientų per pirmas 72 valandas po ūminio išeminio insulto (20). Tačiau 11 proc. visos kohortos pacientų buvo nustatytas PV su greitu skilvelių atsaku (20). Sunkios skilvelinės aritmijos po ūminio išeminio insulto yra nustatomos rečiau – 1,2-1,6 proc. pacientų (9, 20). Kiek dažniau ši komplikacija aptinkama pacientams po hemoraginio insulto – K.L. Hoad ir kt. nustatytas dažnis – 2 proc. pacientų per pirmas 30 dienų po insulto (10). Tačiau *de novo* diagnozuojamas PV yra dažna komplikacija – B.J.R. Buckley ir kt. tyrimo duomenimis – AFDAS buvo nustatytas 8,8 proc. pacientų per pirmą mėnesį po insulto (9). K.L. Hoad ir kt. hemoraginį insultą patyrusių pacientų kohortoje nustatytas mažesnis AFDAS dažnis – 5,6 proc. (10). H. Ishiguchi ir kt. atvejo kontrolės tyrimo duomenimis, lyginant su išeminį insultą patyrusių pacientų grupe, hemoraginį insultą persirgusiems pacientams *de novo* PV buvo diagnozuotas reikšmingai rečiau, (1,4 proc. hemoraginio insulto grupėje ir 5,6 proc. išeminio insulto grupėje, $p<0,001$) (31). Gali būti, kad toks skirtumas buvo aptiktas, nes dalis išeminį insultą patyrusių pacientų turėjo besimptomį PV dar iki insulto.

Tačiau, S. Fridman ir kt. 2021 metų metaanalizės duomenimis, pacientų, kuriems PV yra nustatomas po insulto, vidutinis kairiojo prieširdžio diametras yra reikšmingai mažesnis, o kairiojo skilvelio išstūmio frakcija yra reikšmingai didesnė, lyginant su pacientais, kurie iki insulto jau

turėjo PV diagnozę (53). Šie radiniai parodo, kad šis reiškinys daliai įtrauktų pacientų, tikėtina, yra išsivystęs naujai (54). Taip pat yra žinoma, kad 56,3 proc. pacientų, kuriems yra nustatomas AFDAS, pasireiškia vien trumpesni nei 30 sekundžių paroksizmai (55). Be to, AFDAS turinčių pacientų išeminio insulto pasikartojimo rizika yra 26 proc. mažesnė, lyginant su pacientais, kuriems PV buvo nustatytas dar iki insulto (ŠS 0,74 [95 proc. PI 0,58–0,95]) (53).

Šiuo metu nėra žinoma ar AFDAS yra neurogeninės kilmės aritmija, ar mažesnės trukmės, tačiau jau iki insulto egzistavęs besimptomis sutrikimas. Taip pat nėra visiškai aiški koreliacija tarp insulto ir aritmijų rizikos – 2024 metų S. Shah ir kt. metaanalizės radiniai – priešaringi (56). Reikšmingai padidėjusi aritmijos rizika po insulto buvo nustatyta tik nagrinėjant kohortinių tyrimų duomenis (RS 4,23 [95 proc. PI 1,49–12,01; $p=0,00001$]), o skerspjuvio ir atvejo kontrolės tyrimų analizėje reikšminga rizika nebuvo aptikta (ŠS 1,86 [95 proc. PI 0,70–4,49; $p=0,21$]) (56). Tačiau autoriai akcentuoja didelį rezultatų heterogeniškumą abiejose įtrauktų tyrimų grupėse ($I^2 = 83\%$, $P < 0,003$ atvejo kontrolės ir skerspjuvio tyrimuose; $I^2 = 98\%$, $P < 0,00001$ kohortiniuose tyrimuose) (56).

Taip pat priešaringi neuroanatomines koreliacijas nagrinėjančių tyrimų duomenys. Nors F. Seifert ir kt. topografiniame tyrime buvo nustatyta sąsaja tarp ūminių dešinės salos, *operculum* ir gumburo pažeidimų ir sunkių aritmijų, tačiau reikšmingos koreliacijos nebuvo aptikta daugiamatės analizės metu (57). T. Rizos ir kt. topografiniame tyrime pacientams, turintiems po insulto *de novo* nustatytą PV, buvo aptiktas didesnis dešinės salos pažeidimų dažnis, tačiau daugiamatės analizės metu taip pat nebuvo nustatyta reikšminga koreliacija (58). T.M.E. Gonzalez ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime atlikus topografinę insulto lokalizacijos analizę – priešingai, buvo nustatyta reikšminga salos pažeidimo koreliacija su AFDAS nustatymo tikimybe (ŠS 8,2 [95 proc. PI 2,4–27,4]) (59).

Nors žmonių topografinių tyrimų rezultatai priešaringi, tačiau eksperimentinių tyrimų su gyvūnais radiniai homogeniškesni. Y. Liang ir kt. 2024 metų eksperimentiniame tyrime buvo žiurkėms vertinti po eksperimentinės operacinės vidurinės smegenų arterijos okliuzijos (angl. *Middle Cerebral Artery Occlusion, MCAO*) išsivystantys širdies elektrofiziologiniai pokyčiai (60). Nors praėjus 14 dienų nuo MCAO operacijos gyvūnams buvo išlikęs sinusinis ritmas, bet šių žiurkių prieširdžiuose buvo aptikti grįžtamojo sužadavimo impulsai (60), laikomi PV patofiziologiniu veiksmu (61). Taip pat tyrime aptiktas didesnis prieširdžių miokardo jautrumas elektros stimuliacijai (60). Lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais, MCAO grupės žiurkėms net ir silpna elektros stimuliacija reikšmingai dažniau išprovokavo tachikardijos paroksizmus (60). Gyvūnams buvo stebimas sutrumpėjęs prieširdžių miokardo refrakterinis periodas (MCAO $0,71 \pm 0,06$; kontrolinė grupė $1,5 \pm 0,06311$, $p < 0,01$) ir didesnė PV indukcijos stimuliacijos metu tikimybė ($p < 0,05$) (60). Analizuodami tokio radinio molekulinės priežastis, autoriai nustatė, kad insulto metu skirtinguose prieširdžio regionuose veikimo potencialo trukmė pasidaro netolygi (60). Dėl šios

priežasties, didėjant susitraukimų dažniui, prieširdžio miokardas nebegali adaptuotis ir sinchroniškai, koordinuotai susitraukti (60). Taip pat tyrime nustatyta MCAO grupės gyvūnų miokarde ryškiai išaugusi cholinerginės sinapsės baltymų genų raiška (60). Aptikta reikšmingai padidėjusi muskarininio-3 receptoriaus, cholino acetiltransferazės, acetilcholino esterazės genų ekspresija (60). Parasimpatinės stimuliacijos proaritmogeninis efektas prieširdžiuose yra gerai dokumentuotas reiškinys (62). Muskarininių receptorių aktyvacija trumpina repoliarizacijos trukmę, slopina laidumą per atrioventrikulinį mazgą, o dėl netolygaus neuronų terminalių pasiskirstymo prieširdžių miokarde, esant stipriai parasimpatinei stimuliacijai, regioniniai depoliarizacijos skirtumai skatina nekoordinuotą prieširdžių susitraukinėjimą (62). O simpatiniams ir parasimpatiniams nervams stimuliuojant prieširdžių miokardą tuo pačiu metu, didėja intraląstelinė kalcio koncentracija kardiomiocituose, kas irgi turi proaritmogeninį efektą (62). Todėl Y. Liang ir kt. po eksperimentinio insulto nustatyti pokyčiai prieširdžių miokardo kalcio apykaitoje ir su cholinergine stimuliacija susijusių baltymų ekspresijoje (60), rodo, jog autonominės funkcijos sutrikimas, tikėtina, turi įtakos AFDAS vystymuisi.

F.R. Marins ir kt. dviejų sukurtų eksperimentinio insulto modelių rezultatai taip pat parodo, kad salos pažeidimas yra tikėtinas aritmijų išsivystymo rizikos veiksnys (63, 64). 2020 metų eksperimentiniame tyrime buvo nagrinėjamas vis kontraversišku išliekantis salos funkcijos lateralizacijos klausimas (64). Tyrime nustatyta, jog po eksperimentinio hemoraginio insulto žiurkėms ženkliai išaugo ektopinių ritmų rizika pirmų 24 valandų intervale (64). Taip pat pastebėta, jog gyvūnėliams, kuriems eksperimentinė intrasmegeginė kraujosruva buvo sukurta dešinėje saloje, ektopiniai ritmai buvo nustatomi 117 proc. dažniau nei kairėje saloje intrasmegeginę kraujosruvą turinčioms žiurkėms (64). Iš EKG duomenų atrastas nedaug, bet reikšmingai sutrumpėjęs PR intervalas dešinės salos pažeidimą turintiems gyvūnams (kairės salos 0,045s ir dešinės salos 0,042s $p=0,014$) (64). Tyrimo autoriai taip pat vertino po eksperimentinio insulto išsivystančius žiurkių miokardo molekulinis pokyčius (64). Nustatyta, kad po dešinės salos kraujosruvos reikšmingai sumažėja trumpalaikių kardiomiocitų intraląstelinių kalcio koncentracijos kitimų amplitudė ir yra stebima miokardo atrofija (64). Taip pat reikšmingai sumažėja sarkoplazminio/endoplazminio tinklo kalcio ATP-azės (angl. *Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATP-ase, SERCA*) ekspresija, o šis transporteris yra būtinas efektyviai repoliarizacijai užtikrinti (64).

2021 metų eksperimentiniame tyrime, siekdami nustatyti kaip salos pažeidimas gali sukelti širdies aritmijas ir miokardo pažeidimą, autoriai nagrinėjo anatomines salos jungtis (63). Tyrime atrasta tiesioginė jungtis tarp salos ir dorsomedialino pogumburio branduolio (angl. *DorsoMedial Hypothalamic nucleus, DMH*) (63). DMH sudaro tiesiogines jungtis su smegenų kamieno presimpatiniais neuronais, valdančiais nugaros smegenų preganglioninių simpatinių neuronų aktyvumą (65). Buvo nustatyta, kad patologiniai autonominiai atsakai širdyje yra tiesiogiai

priklausomi nuo signalų perdavimo per šią jungtį (63). Praėjus 2 paroms po eksperimentinio hemoraginio insulto, tyrime naudotoms žiurkėms išsivystė reikšminga tachikardija (pradinis širdies susitraukimų dažnis 387 ± 3 susitraukimai per minutę, po insulto 482 ± 10) (63). Tačiau gyvūnėliams į DMH suleidus kinureninės rūgšties (neselektyvaus amino-rūgščių receptorių antagonisto) buvo stebėta reikšmingas širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) sumažėjimas (išmatuotas ŠSD 420 ± 2 , $p=0,0009$) (63). Nors po šios jungties blokados normalus sinusinis ritmas neatsistatė, tačiau ŠSD pokytis buvo reikšmingas (63). Šis radinys patvirtina, jog hemoraginio insulto metu stebimas simpatinės nervų sistemos aktyvumo padidėjimas yra bent iš dalies sukliamas padidėjusios salos stimuliacijos į DMH (63).

Tačiau kol kas nėra aišku ar žmonių populiacijoje po insulto išsivystančios aritmijos tikrai yra insulto pasekmė. Bet yra pastebėtas vienas svarbus aspektas – po insulto *de novo* nustatomas PV, tikėtina, bent daliai pacientų yra išsivystęs nesenai (53, 55). Ilgą laiką išliekantis PV skatina ir prieširdžio miokardo (66) ir vidinės širdies nervų sistemos remodeliaciją (67). O šie organiniai pokyčiai mažina sinusinio ritmo atkūrimo metodų efektyvumą (66). Esant ilgalaikiam persistuojančiam PV, net ir kateterinės plaučių venų izoliacijos procedūros efektyvumas yra ženkliai mažesnis, nei naujo paroksizminio PV atveju (68, 69). Tačiau, L. Ma ir kt. 2024 metų metaanalizės duomenimis, AFDAS turinčių pacientų populiacijoje ankstyva ritmo korekcija yra efektyvi insulto pasikartojimo prevencijos priemonė – insulto pasikartojimo tikimybė sumažėja 36 proc. (ŠS 0,64 [95 proc. PI 0,60–0,68; $P < 0,00001$]) (70). Remiantis šio tyrimo duomenimis tikėtina, kad šiai pacientų grupei būtų naudinga koreguoti širdies ritmą, taip neleidžiant PV tapti persistuojančiu (70). Nes persistuojančio PV sukelia tromboembolijos rizika yra didesnė (71).

3.2.3. Širdies nepakankamumas ir *takotsubo* kardiomiopatija

B.J.R. Buckley ir kt. 2022 metų retrospektyviojo kohortinio tyrimo duomenimis, 6,4 proc. išeminių insultą patyrusių pacientų yra nustatoma nauja širdies nepakankamumo diagnozė (9). H. Ishiguchi ir kt. tyrimo kohortoje, 67 proc. visų pacientų, kuriems po išeminio insulto buvo nustatytas širdies nepakankamumas, šios diagnozės iki insulto neturėjo (30). Hemoraginį insultą persirgusių pacientų grupėje aprašomas kiek mažesnis *de novo* nustatyto širdies nepakankamumo dažnis, siekiantis 1,5–2,1 proc. (10, 31).

Širdies nepakankamumas yra visuotinai pripažintas insulto rizikos veiksnys (72). Nors tik apie 30–33 proc. pacientų ši diagnozė nustatoma dar iki insulto (30, 73), tačiau K. Vemmos ir kt. perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, daugumai šių pacientų gali būti nustatyta lėtinė širdies nepakankamumo priežastis (74). Autoriai aprašo, kad dažniausiai šioje pacientų grupėje nustatomos lėtinės širdies nepakankamumo priežastys yra širdies vožtuvų ligos, dilatacinė kardiomiopatija, koronarinė širdies liga ir lėtinė hipertenzija (74). Tačiau S.M. Zia Ziabari ir kt. 2021 metų retrospektyviojo tyrimo duomenimis, 12,8 proc. pacientų turinčių *de novo* po insulto

nustatytą širdies nepakankamumą, nėra nustatoma aiški šio širdies funkcijos sutrikimo priežastis (75).

2023 metų K. Winder ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime 17,3 proc. insultą persirgusių pacientų buvo nustatytas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, nors į tyrimo kohortą buvo įtraukti tik miokardo kontraktiliškumą slopinančių veiksnių ir ankstesnės širdies nepakankamumo diagnozės neturėję pacientai (27). Kairiojo skilvelio išstūmio frakcija buvo neženkiai sumažėjusi 82,5 proc. šių pacientų, tačiau 10 proc. pacientų buvo nustatyta mažesnė nei 25 proc. išstūmio frakcija, rodanti sunkų širdies nepakankamumą (27). Topografinė analizė nustatė reikšmingą šio neaiškos kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo rizikos koreliacija su dešinio smegenų pusrutulio struktūrų – salos, hipokampo, migdolinio kūno, fuziforminio ir viršutinio temporalinio vingių – pažeidimais (27).

D. Chung ir kt. 2023 metų retrospektiniame pažeidimo-simptomų tyrime buvo detalčiau analizuoti po insulto išsivystantys kairiojo skilvelio funkcijos pokyčiai (23). Į tyrimą buvo įtraukti išstūmio frakcijos sumažėjimo neturintys pacientai, ir buvo vertinta kairiojo skilvelio funkcijos pokyčio koreliacija su specifinių smegenų zonų išeminiiais pažeidimais (23). Tyrimo metu nustatyta topografinė sąsaja tarp dešinės salos bei apatinės kairės momeninės skilties dalies pažeidimų ir sutrikusio kairiojo skilvelio kontraktiliškumo (23). Įvertinus lokalius skilvelio miokardo kontraktiliškumo skirtumus nustatyta, kad susilpnėję kairiojo skilvelio regionai grupuojasi širdies viršūnėje, o ne specifinių vainikinių arterijų teritorijose (23). Taip pat nustatyta, kad rostraliausio dešinės salos ir temporaliausios momeninės žievės srities pažeidimai stipriausiai koreliuoja su skilvelio viršūnės kontraktiliškumo sumažėjimu (23).

Tyrimo autorių atliktos analizės rezultatai rodo, kad autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas gali būti vienas iš IŠS patofiziologinių mechanizmų. Visų pirma, atlikta skilvelio regionų klasterių analizė rodo, kontraktiliškumo sutrikimo išsidėstymas neatitinka kraujagyslių teritorijų (23). Tai rodo, kad skilvelio funkcijos sutrikimas, tikėtina, nėra kraujagyslinės kilmės. Antra – pastebėta, kad širdies viršūnės grupėje aptinkamas kontraktiliškumo pokytis buvo homogeniškiausias, o tai parodo jog šio sutrikimo kilmė širdies viršūnės regionuose gali būti bendra (23). Trečia – nustatyta aiški koreliacija tarp, nors hemodinamiškai nereikšmingo, bet statistiškai reikšmingai pakitusio skilvelio miokardo kontraktiliškumo ir išeminių pažeidimų dešinėje saloje ir kairėje momeninėje skiltyje (23).

Ankstesniuose tyrimuose jau buvo parodyta, kad abiejų šių smegenų žievės sričių pažeidimai koreliuoja su po insulto išsivystančio širdies funkcijos sutrikimo rizika (24, 25). Ketvirta – tyrime atrasta, kad rostraliausios dešinės salos ir temporaliausios kairės momeninės žievės sričių pažeidimai tiesiogiai koreliuoja su būtent širdies viršūnės kontraktiliškumo sutrikimu (23).

D. Chung ir kt. aprašyta kontraktiliškumo asimetrija yra morfologiškai panaši į *takotsubo* sindromui būdingą kontraktiliškumo asimetriją (23, 76, 77). *Takotsubo* sindromas (TS), taip pat vadinamas stresine kardiomiopatija ir „sudaužytos širdies sindromu“, yra praeinantis ūminio širdies nepakankamumo sindromas, kuriam būdinga staigi klinikinė pradžia ir greitas kairiojo skilvelio funkcijos atsistatymas (78). Šią būklę dažniausiai išprovokuoja stiprus emocinis ar fizinis stresas – intensyvios emocijos, intensyvus fizinis krūvis, ar homeostazę sutrikdančios ūminės klinikinės būklės, pavyzdžiui, sunkūs sužalojimai, sepsis, hipotermija ar insultas (78). Yra manoma, kad kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą sukelia stresinio atsako metu širdies simpatinių neuronų ir antinksčių širdies išskiriami katecholaminai (79, 80).

TS po insulto yra nustatomas retai – aprašomas vos 0,1-0,42 proc. dažnis (9, 10, 81-83). Ši komplikacija yra kiek dažnesnė spontaninės subarachnoidinės kraujosruvos (angl. *SubArachnoid Haemorrhage, SAH*) atveju. C. Kaculini ir kt. retrospektyviojo kohortinio tyrimo duomenimis – TS nustatytas 0,83 proc. SAH patyrusių pacientų (84). Apie 80 proc. visų TS atvejų sudaro moterys (81, 83, 84). Šis skirtumas tarp lyčių stebimas ir IŠS (81, 83, 84), ir su insultu nesusijusių TS atvejų (85) epidemiologiją nagrinėjančiuose tyrimuose.

TS yra būdinga savita kairiojo skilvelio kinetikos sutrikimo morfolologija – pacientams dažniausiai stebimos hiperkinezė bazinėse kairiojo skilvelio dalyse bei hipokinezė širdies viršūnėje (76, 77, 86).

Manoma, kad šis fenomenas išsivysto dėl vidinės širdies nervų sistemos anatomijos ypatumų bei adrenerginių receptorių potipių ekspresijos skirtumų tarp skilvelių pamato ir viršūnės (23, 87).

Kadangi D. Chung ir kt. stebėta morfolologija buvo tapati TS, galima svarstyti, kad neaiškios kilmės kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimai galėtų būti lengvesnio, į TS panašaus, laikino širdies funkcijos sutrikimo formos. O patofiziologinis mechanizmas irgi galėtų būti toks pats.

Stipriausiai žinduolių širdies skilvelių miokardo ekspresuojami beta-1 adrenerginiai receptoriai tankiausiai išsidėsto skilvelių pamato srityje, o beta-2 receptoriai – širdies viršūnėje (86). Yra nustatyta, kad ypač stipri stimuliacija katecholaminais gali aktyvinti alternatyvią nuo G_i baltymo priklausomą beta-2 receptoriaus viduląstelinę kaskadą (88, 89). Ši kaskada slopina beta-1 receptoriaus sukeliamą teigiamą inotropinį efektą, todėl kardiomiocitų susitraukimai gali pradėti silpnėti (88, 89).

Širdies autonominio nervinio tinklo, dar vadinamo vidine širdies nervų sistema, neuronų tankis skirtingose širdies dalyse yra nevienodas. Prieširdžiuose ir skilvelių pamate stebimas neuronų tankis yra ženkliai didesnis, lyginant su širdies viršūne (90). Tai reiškia, kad stresinio atsako metu širdies viršūnę pasiekia mažesnis kiekis simpatinių neuronų išskiriamo norepinefrino. O beta-2 receptorių gebėjimas skatinti inhibicinę kaskadą yra šališkas epinefrinui (88, 89). Tai reiškia, kad tik epinefrinu stimuliuojami beta-2 receptoriai gali skatinti nuo G_i baltymo priklausomą reakciją, o stimuliacija norepinefrinu tokios reakcijos sukelti negali (88, 89). Kadangi receptorių tankis yra

nevienodas, ir miokardo viršūnę pasiekia mažiau norepinefrino, galima įtarti, kad padidėjusi abiejų katecholaminų sekrecija galėtų sukelti anksčiau aprašyta asimetriją.

Nors yra paplitęs klaidingas įsitikinimas, kad TS yra gerybinės eigos ir ilgalaikių pasekmių neturinti būklė, tačiau šis IŠS fenotipas reikšmingai padidina sunkių komplikacijų hospitalizacijos metu rizika. Stebėjimo tyrimuose aprašoma 3 kartus didesne kvėpavimo nepakankamumo (81, 83), taip pat 3 kartus didesnė širdies veiklos sustojimo (81), 8 kartus didesnė miokardo infarkto (83) ir 8 kartus didesnė kardiogeninio šoko (81) rizika. Mirštamumas šioje pacientų grupėje taip pat yra reikšmingai didesnis. C. Kaculini ir kt. tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems TS išsivysto po SAH, mirštamumas yra 1,36 karto didesnis (ŠS 1,36 [95 proc. PI 1,13-1,65; $p=0,001$]) (84). S. Mirmoeeni ir kt. tyrime aprašoma, kad TS išsivystymas po intrasmeninės kraujosruvos padidina mirties riziką 1,95 karto (ŠS 1,95 [95 proc. PI 1,44-2,62]) (83). Taip pat, U. Patel ir kt. tyrime pacientams turintiems TS po išeminio insulto buvo nustatytas 2 kartus didesnis mirštamumas (10,2 proc. ir 5,1 proc.; $p<0,001$) (81).

B.J.R. Buckley ir kt. nustatyta 1,89 karto didesnė sunkių širdies kraujagyslių įvykių rizika per 5 metus nuo insulto šioje pacientų grupėje (ŠS 1,49 [95 proc. PI 1,29-2,77]) (9). Vertinant D. Chung ir kt. nustatyto po insulto išsivysčiusio skilvelių funkcijos sutrikimo morfologinį panašumą į TS (23), galima svarstyti, kad šis pakitimas taip pat gali būti pavojingas.

4. Hipertenzija

A.I. Qureshi ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime kraujospūdžio padidėjimas ūminio insulto metu nustatytas daugiau nei 69 proc. pacientų, patekusių į nacionalinio Jungtinių Amerikos Valstijų ligoninių ir ambulatorinių medicinos paslaugų tyrimo (angl. *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, NHAMCS*) imtį (91). Ankstesnių stebėjimo tyrimų duomenimis, ūminės insulto fazės metu padidėjęs kraujospūdis gali būti nustatomas iki 84 proc. pacientų (92-95). Tačiau jau per pirmas 24 valandas po ūminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo, net neskiriant antihipertenzinio gydymo, gali būti stebimas reikšmingas spontaninis kraujospūdžio sumažėjimas (93, 94). Nors apie šio radinio klinikinę reikšmę ekspertų buvo pradėta diskutuoti dar praeito amžiaus antrojoje pusėje (96-99), tačiau iki šiol po insulto nustatomo kraujospūdžio padidėjimo gydymo klausimas išlieka kontraversiškas (95, 100-105).

A. Semplicini ir kt. stebėjo geresnes funkcines išėitis didesnę kraujospūdį turėjusioje pacientų grupėje (95). Autoriai argumentuoja, kad kraujospūdžio padidėjimas insulto metu yra smegenų perfuzijai užtikrinti būtinas kompensacinis mechanizmas, todėl kraujospūdžio mažinimas negali būti naudingas (95). Išeminio insulto metu pažeista smegenų dalis, kurią anksčiau maitino užsikimšusi arterija, tampa visiškai priklausoma nuo kolateralinės kraujotakos. Šios arterijos gali nedidelį laiko tarpą pakankamai deguonimi aprūpinti išliekančią gyvybingą penumbrą (106-110).

Įvykus tiesioginės kraujo tėkmės šaltinio okliuzijai, įvyksta smegenų kraujotakos reorganizacija. Visų pirma, pradeda funkcionuoti pirminė kolateralinė kraujotaka - sumažėjus kraujospūdžiui distaliau okliuzijos lokalizacijos, kraujo tėkmė Viliso žiedo jungiamosiomis arterijomis išauga dėl atsiradusio slėgių skirtumo (106, 109, 111). Taip pat pradeda funkcionuoti antrinės kolateralės – smulkios minkštojo dangalo arterijos, sudarančios distalines anastomozes tarp stambiųjų smegenų arterijų (106, 108, 109, 111). Ši reakcija yra labai greita, Y. Morita ir kt. eksperimentinio insulto modelio duomenimis, praėjus vos 12 sekundžių nuo bendrosios miego arterijos okliuzijos žiurkių leptomeninginių arterijų diametras išauga daugiau nei dvigubai, o praėjus 15 sekundžių išemijos zonoje jau yra stebima smegenų audinio perfuzija (108). Leptomeninginės anastomozės leidžia gretimos stambios arterijos baseino kraujui retrogradine kryptimi pasiekti distaliau okliuzijos esančią zoną (112-114).

Tačiau kolateralinės kraujotakos pajėgumas yra apribotas ją užtikrinančių arterijų anatominių savybių. Šios arterijos yra mažo diametro, pasipriešinimas kraujo srovei yra didelis, todėl net šioms arterijoms maksimaliai išsiplėtus, per jas praeinanti kraujo srovė yra nedidelė (115). Kadangi šios arterijos išemijos metu išsiplečia, smegenų arterijų autoreguliaciniai mechanizmai negali kontroliuoti jomis tekančios kraujo srovės. Dėl šios priežasties, kolateralinė kraujotaka yra tiesiogiai priklausoma nuo sisteminio kraujospūdžio. Šį aspektą gerai iliustruoja eksperimentiniai gyvūnų insulto modeliai. L. Symon ir kt. modelyje parodyta, jog insulto metu susidariusiame išemijos židinyje išnyksta kraujagyslių autoreguliaciniai atsakai (96). Iki insulto eksperimentiniams gyvūnams farmakologiniu būdu padidinus sisteminį kraujospūdį 28 proc. smegenų kraujo tėkmė padidėjo vos 6 proc., tačiau po MCAO operacijos smegenų kraujo tėkmės pokytis išemijos židinyje buvo beveik identiškas sisteminiam kraujospūdžio pokyčiui (96). C.A.F. Tulleken eksperimentiniame tyrime taip pat nustatyta, kad sisteminės hipertenzijos metu beždžionėms kolateralinė kraujo tėkmė gali išaugti iki 36 proc. prieš insultą išmatuotos vertės (97).

Taip pat, insultu sergantiems pacientams po sėkmingo reperfuzinio gydymo gali būti stebimas spontaninis kraujospūdžio sumažėjimas (116, 117). H.P. Mattle ir kt. perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems trombolizės būdu buvo sėkmingai rekanalizuota pažeista arterija, sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas per pirmas 12 valandų nuo rekanalizacijos buvo ženkliai didesnis (116). M. Carvalho Dias ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime taip pat jau per pirmą valandą po procedūros buvo stebimas reikšmingai mažesnis sistolinis kraujospūdis pacientams, kuriems rekanalizacija buvo sėkminga (129 mmHg palyginti su 138 mmHg; $p=0,005$) (117). Šiame tyrime taip pat nustatyta, kad sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas po rekanalizacijos yra nepriklausomas ženklaus neurologinės būklės pagerėjimo prognostinis veiksnys (ŠS 1,14 / 10 mmHg [95 proc. PI 1,01-1,29; $p=0,04$]) (117).

Stebėjimo ir eksperimentinių tyrimų duomenys rodo, kad hipertenzijos po insulto metu vyksta renino-angiotenzino-aldosterono sistemos aktyvacija (118) bei simpatinės nervų sistemos aktyvumo išaugimas (41, 104). C. Back ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime nustatyta, kad ūminio insulto metu angiotenziną konvertuojančio fermento aktyvumas yra didesnis, nei praėjus 8 mėnesiams po ūmaus galvos smegenų kraujagyslių sutrikimo (Angiotenzino II/I santykis 0,18 [tarpkvartilinis plotis (TP) 0,14-0,44] palyginti su 0,1 [TP 0,04-0,18]; $p < 0,05$) (118). 2019 metų P. Thakkar ir kt. eksperimentiniame insulto modelyje parodyta, kad po MCAO operacijos žiurkėms yra stebimas reikšmingai didesnis vidutinio kraujospūdžio padidėjimas (vidutinis skirtumas 21 ± 3 palyginti su 2 ± 4 mmHg; $p < 0,001$) (104). Autorių nustatyta, kad iškart po operacijos stebimo reikšmingai didesnio simpatinių nervų aktyvumo augimo (54 ± 11 proc. palyginti su 7 ± 4 proc. kontrolinėje grupėje; $p = 0,006$) dinamika laike buvo tapati su kraujospūdžio kitimo dinamika (104). Taip pat tyrime stebėta nedaug, bet reikšmingai mažesnė smegenų perfuzija gyvūnams, kuriems buvo skirtas antihipertenzinis gydymas nifedipinu (10 ± 3 palyginti su 12 ± 5 mmHg; $p = 0,017$) (104). M.G. Myers ir kt. skerspjūvio tyrimo duomenimis, ūminiu insultu sergančių pacientų norepinefrino ($360,9$ palyginti su $292,9$ pg/ml; $p = 0,041$) ir epinefrino ($75,1$ palyginti su $58,2$ pg/ml; $p = 0,014$) koncentracijos yra reikšmingai išaugę, lyginant su dėl kitų priežasčių hospitalizuotais pacientais (41). Tačiau insultą patyrusių pacientų grupėje reikšmingos koreliacijos tarp katecholaminų koncentracijos serume padidėjimo ir kraujospūdžio pakilimo nebuvo nustatyta (koreleacijos koeficientas 0,2184; $p > 0,05$) (41).

Svarbu paminėti, kad gyvūnų modeliuose po išeminio insulto yra stebimas su smegenų edema nesusijęs intrakranijinio spaudimo išaugimas (104, 119). Žmonių populiacijoje toks reiškinys nėra plačiai dokumentuotas (120), todėl negalima atmesti galimybės, kad eksperimentiniuose modeliuose stebimas simpatinių nervų aktyvumo padidėjimas yra atsakas į intrakranijinio spaudimo didėjimą, o žmonėms išsivystančios hipertenzijos priežastis gali būti kitokia.

2019 D. A. Godoy ir kt. metaanalizės duomenimis, intrakranijinės hipertenzijos sudėtinis dažnis hemoraginį insultą patyrusių pacientų populiacijoje siekia 67 proc. (95 proc. PI 51-84 proc.; $I^2 = 93$ proc.) (121). E.A. Schmidt ir kt. 2018 metų eksperimentiniame tyrime savanorių grupei buvo stebėtas raumenų simpatinių nervų aktyvumo augimas didėjant intrakranijiniam slėgiui (122). Autorių apskaičiuota, kad intrakranijiniam slėgiui padidėjus 7 mmHg, simpatinių nervų aktyvumas proporcingai išauga 17 proc. (122). N. Marina ir kt. 2020 metų eksperimentiniame tyrime nustatyta, kad pakilus intrakranijiniam slėgiui ir dėl to sumažėjus smegenų perfuzijai, ventralinės pailgųjų smegenų dalies astrocituose ryškiai išauga kalcio jonų srovių dažnis ir amplitudė (122). Taip pat nustatyta, kad taikant šios ląstelių grupės naudojamo mediatoriaus – adenozin 5' trifosfato (ATP) – egzocitozės slopinimą, didėjant intrakranijiniam spaudimui simpatinių nervų aktyvumas nesiprovokuoja (123). Tuo pačiu išnyksta ir tachikardijos bei hipertenzijos atsakai (123).

Nors šio kompensacinio atsako slopinimas gali dar labiau sutrikdyti smegenų perfuziją (124), tačiau, perteklinė hipertenzija taip pat yra pavojinga. Aukštas kraujospūdis esant hemoraginiam insultui yra susijęs su didesne hematomos ekspansijos rizika (125-128). Išeminio insulto atveju, aukštesnis kraujospūdis koreliuoja su didesne hemoraginės transformacijos rizika po reperfuzinio gydymo (129-133). M.J.L.M. Mulden ir kt. atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenimis, simptominės hemoragijos rizika išeminio insulto metu yra tiesiogiai proporcinga sistolinio kraujospūdžio didėjimui (koreguotas ŠS 1,25 / 10mmHg [95 proc. PI 1,09-1,44]) (131). Dėl tokios dviejopos kraujospūdžio padidėjimo įtakos, pasirinkimas ar stebimą hipertenzinį atsaką reikia koreguoti, bei tinkamiausios gydymo taktikos parinkimas yra apsunkintas.

Taip pat pati kompensacinė šio reiškinio kilmė išlieka kontraversiška. Dalies tyrimų duomenimis, reikšmingesnis kraujospūdžio padidėjimas yra dažniau nustatomas pacientams, kurie iki ūmaus galvos smegenų kraujotakos sutrikimo jau turėjo lėtinę arterinę hipertenziją (93, 134). U. Fisher ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime nustatyta, kad sistolinio kraujospūdžio vertė, išmatuojama ūminio išeminio insulto metu nėra reikšmingaididesnė, lyginant su iki insulto stebėtomis vertėmis (vidutinis skirtumas 10,6 mmHg), ir per 24 valandų nuo insulto stebimas kraujospūdžio sumažėjimas yra nedidelis (vidutinis skirtumas 13,6 mmHg) (134). Autoriai aprašo, kad pacientams, kurie iki išeminio insulto nevartojo antihipertenzinių vaistų, yra aptinkamas reikšmingai didesnis kraujospūdis ūmioje insulto fazėje, ($193,4 \pm 37,4$ mmHg palyginti su $159,2 \pm 27,8$ mmHg; $p < 0,0001$) (134). Taip pat M. Altmann ir kt. perspektyvinio tyrimo duomenimis, lakūninio insulto atvejais kraujospūdžio pokytis dinamikoje yra mažesnis, lyginant su kitais išeminio insulto potipiais (135). Nors kraujospūdžio skirtumas tarp lakūninio insulto ir ne-lakūninio insulto grupių reikšmingai nesiskyrė pirmą dieną po ūmaus galvos smegenų kraujotakos sutrikimo, tačiau praėjus 3 dienoms po insulto, smulkių kraujagyslių insultą patyrusių pacientų kraujospūdis išliko reikšmingai pakilęs, lyginant su stambių arterijų okliuzijos grupe ($155,5 \pm 26,5$ mmHg palyginti su $139,2 \pm 21,2$ mmHg; $p = 0,002$) (135). Šis radinys parodo, jog šio, su ilgalaikė hipertenzija susijusio, insulto tipo atveju stebimas padidėjęs kraujospūdis gali būti lėtinis. Todėl gali būti, kad dėl kitokių hipertenzijos kilmės priežasčių atsakas į kraujospūdžio korekciją ūminės insulto fazės metu gali skirtis priklausomai nuo stebimo insulto tipo.

Atsižvelgiant į tai, kad kraujospūdžiui sumažėjus gali pablogėti pažeisto nervinio audinio perfuzija, o esant perteklinei hipertenzijai išauga antrinio neurologinio pažeidimo rizika, nenuostabu, kad stebėjimo tyrimuose yra aptinkama U- arba J- raidės formos koreliacijos kreivė tarp po insulto išmatuojamo kraujospūdžio ir blogų neurologinių išiečių rizikos (131, 132, 136-140). M. Hu ir kt. 2023 perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, nustatytas optimalaus kraujospūdžio intervalas, susijęs su geriausiomis funkcinėmis išieitimis, buvo 135-150 mmHg (140). O kitos vertės buvo susiję su daugiau nei du kartus didesne sunkios liekamosios negalios rizika (koreguotas ŠS

<135 mmHg grupėje 2,4 [95 proc. PI 1,16-4,97; $p=0,018$]; >150 mmHg grupėje 2,04 [95 proc. PI 1,02-4,08; $p=0,045$]) (140). Tačiau skirtinguose tyrimuose aprašomas su minimalia komplikacijų rizika susijęs idealus kraujospūdis skiriasi. Pavyzdžiui, S. Bangalore ir kt., Y. Zhu ir kt. bei B. Maier ir kt. tyrimuose nustatyti rizikos kreivių minimumai yra lokalizuoti virš 150 mmHg vertės (137-139), o M. Andani ir kt., M.J.H.L. Mulder ir kt. bei A.I. Martins ir kt. aprašo mažiausią blogų funkcinį išeičių riziką 110-140 mmHg sistolinio kraujospūdžio intervale (132, 133, 136). Tačiau tyrimų autoriai pabrėžia papildomus pastebėjimus. M. Anadani ir kt. nurodo, kad nors modifikuotos Rankino skalės įvertis tiesiogiai koreliuoja su sistolinio kraujospūdžio vertėmis, tačiau kraujospūdžio parametrų skirtumai tarp geras ir prastas funkcinės išeitis turinčių pacientų grupių yra nedideli (132). Y. Zhu ir kt. pabrėžia, jog funkcinės išeitys yra labiau priklausomos nuo kraujospūdžio variabilumo hospitalizacijos metu, nei absoliučių verčių vidurkio (139). O A.I. Martins ir kt. išskiria, kad išeminio insulto atveju, koreliacija tarp kraujospūdžio verčių ir funkcinio išeičių drastiškai skiriasi priklausomai nuo kraujagyslės rekanalizacijos (136). Nesėkmingos rekanalizacijos pacientų grupėje yra stebima J-raidės formos blogų išeičių rizikos priklausomybės nuo sistolinio kraujospūdžio kreivė, tačiau sėkmingos rekanalizacijos atveju koreliacija yra linijinė – didėjant sistoliniam kraujospūdžiui didėja blogų išeičių rizika (ŠS 1,015 [95 proc. PI 1,007-1,024; $p=0,001$; $R^2=0,001$]) (136).

Naujuose klinikiniuose tyrimuose vis daugiau dėmesio skiriama individualioms pacientų charakteristikoms jų sąsajoms su stebimu atsaku į antihipertenzinį gydymą. Pavyzdžiui, dviejuose 2023 metais užbaigto OPTIMAL-BP atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (angl. *Outcome in Patients Treated with Intra-Arterial thrombectomy–optimal Blood Pressure control trial*) (141) antrinių analizių aprašomas intensyvaus kraujospūdžio mažinimo efektas pacientams turintiems intrakranijinę aterosklerozę (142) bei kraujospūdžio variabilumo įtaka išeitimams (143). K.H. Kim ir kt. nustatė, kad intrakranijinę aterosklerozę turintiems pacientams sėkmingos reperfuzijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis taikant intensyvią hipertenzijos korekciją, nei pacientams, kuriems tikslinė kraujospūdžio vertė buvo palikta aukštesnė (67,7 proc., palyginti su 91,7 proc.; $p=0,03$) (142). J. Y. Chang post-hoc analizėje aprašė, kad didesnė kraujospūdžio variacija yra blogų funkcinio išeičių priežastinis veiksnys intensyvios hipertenzijos korekcijos grupėje (143). Stebėtas didesnis kraujospūdžio variabilumas šioje grupėje koreliavo su blogesnėmis funkcinėmis išeitimais (koreguotas ŠS 1,17 [95 proc. PI 1,04-1,32; $p=0,007$]) ir infarkto tūrio didėjimu (β koeficientas 21,24 [95 proc. PI 3,99-38,48; $p=0,016$]) (143).

CATIS-2 atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (angl. *China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke II*) antrinėse analizėse taip pat aprašyti svarbūs pastebėjimai. Y. Wei ir kt. analizėje nustatyta, kad daugumai pacientų, patyrusių smulkios penetruojančios arterijos infarktą ankstyvas kraujospūdžio mažinimas yra saugus (144). Tačiau pacientams, kuriems buvo nustatyta pažeistos

perforuojančios arterijos motininės šakos stenoze, ankstyva kraujospūdžio mažinimas yra rizikinga (144). 90 dienų negalios rizika šioje pacientų grupėje buvo daugiau nei 3 kartus didesnė (ŠS 3,67 [95 proc. PI 1,14-11,86; $p=0,03$]) (144). Pacientams, kuriems yra nustatomi aterosklerozės pažeistų arterijų smulkių šakų insultai, yra stebimas labiau lokalizuotas smegenų autoreguliacijos sutrikimas, kurio sunkumas yra susijęs su iki insulto nustatyta hipertenzija (145). Todėl gali būti, kad dėl lėtinės hipertenzijos sukulto autoreguliacijos sutrikimo, šie pacientai negali kompensuoti kraujospūdžio sumažėjimo sukulto perfuzijos pokyčio. X. Xie ir kt. antrinėje analizėje taip pat nustatyta, kad nors pacientams, kuriems iki insulto buvo nustatyta hipertenzija, skiriant ankstyvą antihipertenzinį gydymą po ūminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo blogų funkcinį išiečių rizika nebuvo reikšmingai pakitusi (ŠS (0,95 [95 proc. PI 0,82-1,10])), tačiau ankstyvas antihipertenzinis gydymas buvo susijęs su didesne negalios rizika pacientams, kurie iki insulto neturėjo dokumentuotos hipertenzijos (ŠS 1,35 [95 proc. PI 1,01-1,82]) (146). Tai gali reikšti, jog šiose grupėse po insulto nustatomos hipertenzijos kilmė galėtų būti skirtinga.

Atsižvelgiant į šiuos radinius galima spręsti, kad kiekvieno paciento gebėjimas toleruoti sumažėjusį kraujospūdį gali būti skirtingas tiek dėl heterogeniškos hipertenzinio atsako kilmės, tiek dėl iki insulto turimų smegenų autoreguliaciją pažeidžiančių rizikos veiksnių. Todėl hipertenzijos korekcijos taktika turėtų būti individualizuota. Potencialus šios problemos sprendimas yra aprašytas dviejuose N.H. Petersen ir kt. perspektyviniuose tyrimuose – tikslinis kraujospūdis kiekvienam pacientui gali būti nustatomas paga; artimųjų infraraudonųjų spindulių spektroskopijos būdu įvertintą smegenų autoreguliacijos būklę (147, 148). Autorių nustatyta, kad kraujospūdžiui viršijant individualią viršutinę smegenų autoreguliacijos ribą, išauga hemoraginės transformacijos rizika (ŠS 1,75 [95 proc. PI 1,11-2,78; $p=0,02$]) (147). Taip pat, kuo daugiau laiko yra praleidžiama sisteminiam kraujospūdžiui viršijant autoreguliacijos ribą, tuo blogų išiečių rizika didėja (148). O kraujospūdžio sumažėjimas žemiau apatinės autoreguliacijos ribos yra tiesiogiai yra susijęs su infarkto progresavimu (148).

Taip pat tyrime įvertinta funkcinį išiečių koreliacija su iš anksto nustatytų sistolinio kraujospūdžio ribų viršijimu (148) Buvo nustatyta, kad neurologinės išiečys nei išrašymo metu, nei praėjus pirmoms 90 dienų po ūminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo nebuvo susiję nei su 140 mmHg, nei 160 mmHg, nei 180mmHg ribos viršijimu (148). Šių tyrimų rezultatai rodo, kad remiantis individualiu kiekvieno paciento autoreguliacijos pajėgumu įmanoma parinkti mažiausiai rizikos keliantį tikslinį kraujospūdį (147, 148). Tačiau šiuo metu individualizuotos hipertenzijos korekcijos efektyvumas įrodytas tik stebėjimo tyrimuose, todėl kol nėra atlikti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, šios taktikos taikymo pagrįstumas išlieka nepilnai įrodytas.

5. Virškinimo trakto kontrolės sutrikimai

5.1. Rijimo, stemplės peristaltikos ir apatinio stemplės rauko funkcijos sutrikimai

Rijimo procesą kartu koordinuoja ir somatinių ir autonominių neuronų grupės. Oralinė rijimo fazė yra valdoma valingai, stemplinė rijimo fazė yra kontroliuojama vien autonominių neuronų, o faringinė fazė yra valdoma šių sistemų kartu (149). Nors ryklės raumenis inervuoja somatiniai motoriniai neuronai, ryklės rijimo refleksas yra nevalingas ir vyksta automatiškai (149). Pailgosiose smegenyse yra lokalizuotas rijimo motoriką valdantis tinklas (150), kuris reaguodamas į sensorinę stimuliaciją pradeda sudėtingą nevalingų, stereotipinių judesių seką, stumiančią ryjamo maisto ar skysčio boliusą link skrandžio (149, 151). Šio tinklo pagrindinės dalys yra: *nucleus tractus solitarius* sensoriniai ir interneuroniniai sub-branduoliai; šalia *nucleus ambiguus* lokalizuotos retikulinio darinio premotorinių neuronų grupės; ir somatiniai (*nucleus motorius nervi trigemini*, *nucleus nervi facialis*, *nucleus ambiguus*, *nucleus nervi hypoglossi*) bei parasimpatinis (*nucleus dorsalis nervi vagi*) motoriniai branduoliai (149).

Rijimo procese dalyvaujantys ryklės ir gerklų raumenys turi ne vieną funkciją. Ši raumenų grupė taip pat yra būtina kvėpavimo funkcijai užtikrinti, dalyvauja valingame kalbėjimo procese (149, 150). Dėl šios priežasties suprabulbarinės struktūros – smegenų žievė, pamato branduoliai, smegenėlės – koordinuoja rijimo tinklo veiklą pagal kiekvienos situacijos keliamus poreikius (152). Tačiau, dėl rijimo tinklo aktyvumą valdančių struktūrų gausos, rijimo funkcija gali būti sutrikdyta esant įvairios lokalizacijos smegenų pažeidimams.

Disfagija pasireiškia 42-47 proc. insultą patyrusių pacientų (153-155). Orofaringinė disfagija yra dažniau nustatoma hemoraginį insultą patyrusiems pacientams, taip pat disfagijos rizika didėja 1,4-1,5 karto esant pakartotiniam insultui (153, 154). Dėl ryklės raumenų paralizės sutrikus kvėpavimo takų apsauginiam refleksui (156), disfagiją turinčių insultą persirgusių pacientų aspiracinės pneumonijos rizika yra daugiau nei 4 kartus didesnė (ŠS 4,08 [95 proc. PI, 2.13–7.79]) (154).

Smegenų kamieno insultą patyrusių pacientų rijimo sutrikimas dažnai būna reikšmingai sunkesnis (157, 158). Šių pacientų ryklės raumenų motoriniai atsakai yra lėtesni (158), didesnė dalis ryjamo boliuso susilaiko stemplėje (157, 158) ir reikšmingai dažniau stebimas ryjamo turinio patekimas į gerklas bei sutrikusi svetimkūnių pašalinimo iš kvėpavimo takų funkcija (157, 158). Rijimo procesą šioje pacientų grupėje taip pat apsunkina sutrikęs viršutinio stemplės rauko atsipalaidavimas, dar vadinamas krikofaringine achalazija (159). Pacientams persirgusiems smegenų kamieno insultą krikofaringinės achalazijos rizika yra beveik 20 kartų didesnė (ŠS 19,417 [95 proc. PI 5,560–67,804; $p < 0,0001$]) (159). Taip pat nustatyta, kad rijimo funkcija šiems pacientams atsistato beveik 2 kartus lėčiau (159).

Iš topografinių tyrimų duomenų žinoma, kad dešinėsios salos (156, 160), dešinėsios operkulinės žievės (160), parietotemporalinės jungties (156, 160), pamato branduolių ir gumburų (156, 160), bei

aplinkinių baltosios medžiagos struktūrų pažeidimai yra labiausiai susiję su disfagijos išsivystymo rizika (156, 160).

Po insulto taip pat gali išsivystyti stemplės peristaltikos ir apatinio stemplės rauko (ASR) funkcijos sutrikimai (6, 161, 162). Stemplės funkcijos sutrikimus nagrinėjančių tyrimų atlikta labai mažai, ir prieinamoje literatūroje šių sutrikimų dažnis nėra apskaičiuotas, o susijusių rizikos faktorių taip pat nenustatyta. G. Micklefield ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime manometrijos būdu vertinti stemplės motorikos pakitimai stebimi per pirmas 10 dienų po išeminio insulto (161). Autorių stebėta sutrikusi stemplės peristaltikos koordinacija – išsėtę lygiųjų raumenų susitraukimai, vienlaikiai gretimų stemplės segmentų susitraukimai ir nutrūkstančios bei retrogradinės krypties peristaltinės bangos (prasidedančios apatinėse stemplės dalyse ir propaguojančios ryklės kryptimi) (161). Apskaičiuota, kad pirmos dienos po insulto metu, tokie patologiniai peristaltiniai judesiai sudaro maždaug 50 proc. visų stemplės motorinių atsakų (161).

Retrogradinės krypties peristaltikos bangų nustatymas skatina sunerimti. Atbulinės krypties peristaltika yra gastroezofaginiam refluksui (GER) būdingas reiškinys, leidžiantis skrandžio turiniui pasiekti ryklę (163). C.E. Lucas ir kt. nedideliame klinikiname tyrime taip pat nustatė, kad pirmomis dienomis po insulto ASR tonusas ramybės metu yra reikšmingai sumažėjęs – beveik 70 proc. įtrauktų pacientų ramybės ASR tonusas buvo mažesnis nei 14 mmHg (palyginti su $29,0 \pm 2,6$ mmHg kontrolinėje grupėje; $p < 0,05$) (6). Autoriai nurodo, kad hospitalizacijos metu aspiracinė pneumonija išsivystė visiems pacientams, kuriems nepaisant sumažėjusio ASR tonuso buvo suformuota gastrostoma (6).

Y. Satou ir kt. 24 valandas monitoruodami stemplės pH nustatė GER 56 proc. įtrauktų insultą persirgusių pacientų (7). Beveik 90 proc. pacientų turinčių GER hospitalizacijos metu išsivystė aspiracinė pneumonija, ir šių pacientų pneumonijos rizika buvo du kartus didesnė (pneumonijos dažnis 88,9 proc. palyginti su 42,9 proc.; $p = 0,04$) (7). C.E. Lucas ir Y. Satou akcentuoja, kad nei maitinimas nazogastriniu zonu (7), nei maitinimas suformuojant gastrostomą (6, 7) neapsaugo šių pacientų nuo aspiracinės pneumonijos, nes esant sutrikusiai ASR funkcijai, skrandžio turinys gali vis tiek gali būti atrytas (6, 7).

Nė vienam į C.E. Lucas ir kt. tyrimą įtrauktam pacientui, kuriam nustačius sumažėjusį ASR toną buvo suformuota jejunostoma, nebuvo stebėta aspiracijos (6). Šio tyrimo autoriai pateikia rekomendaciją parinkti enterinio maitinimo pobūdį pagal ASR funkciją (6). Tačiau daugiau tokios strategijos prieinamumą ir efektyvumą vertinančių klinikinių tyrimų nebuvo atlikta.

2022 metų C. Ling ir kt. retrprospektiniame kohortiniame tyrime taip pat nustatyta, kad nazojejuniniu zonu maitinamų insultą persirgusių pacientų aspiracinės pneumonijos dažnis yra beveik 5 kartus mažesnis, lyginant su nazogastriniu zonu maitinamais pacientais (4,7 proc. palyginti su 21,6 proc.; $p = 0,04$) (164). S. Wang ir kt. metaanalizės duomenimis, nazojejuniniu

zondų maitinamųjų pacientų aspiracinės pneumonijos rizika yra beveik du kartus mažesnė (SR 0,51 [95 proc. PI 0,29–0,92, $p=0,03$, $I^2=0\%$]) (165). Remiantis šiais duomenimis galima svarstyti, kad dėl didelio GER dažnio ūminio insulto metu, disfagiją turinčių pacientų maitinimas tiesiogiai į plonąją žarnyną turėtų būti pirmo pasirinkimo maitinimo būdas.

Taip pat, P. Aithal ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime 33 proc. subjektyvių disfagijos simptomų neturinčių pacientų pirmų 5 dienų po insulto metu buvo nustatytas sunkus stemplės peristaltikos efektyvumo sumažėjimas (162). Šiems pacientams vos 26 proc. visų peristaltinių bangų ryjamą boliusą sėkmingai transportavo į skrandį (162). Nors stemplės peristaltikos efektyvumo reikšmė ūminio insulto metu nėra plačiai ištirta, tačiau gastroezofaginio reflukso liga (GERL) sergantiems pacientams sunkus stemplės peristaltikos sutrikimas yra reikšmingai susijęs su didesne aspiracijos rizika (166). Atsižvelgiant į tai, kad P. Aithal ir kt. tyrimo kohortoje išmatuotas vidutinis ARS tonas buvo tapatus C.E. Lucas ir kt. aprašytoms vertėms, negalima atmesti galimybės, kad ir aiškių disfagijos simptomų neturintiems pacientams yra didesnė GER ir tylios aspiracijos rizika (6, 162).

G. Micklefield ir kt. akcentuoja, kad atsistačius orofaringinei rijimo funkcijai, manometrijos būdu vis dar aptinkama sutrikusi stemplės motorika, tačiau pacientai šio sutrikimo nejaučia (161). A.C.S. Silva ir kt. skerspjūvio tyrime poūmiu insultu sergantiems pacientams atliktas scintigrafinis stemplės motorikos vertinimas (167). Tyrime nustatytas pailgėjęs stemplės boliuso tranzitas vertebrobazilinio baseino (VB) ir kelių kraujagyslių baseinų insultą persirgusių pacientų grupėse (167). VB baseino insultą persirgusių pacientų grupėje taip pat buvo stebimas sutrikęs boliuso klirensas (167). A. Miles ir kt. 2019 metų atvejo kontrolės tyrime lyginant su sveikais kontroliniais asmenimis, insultą patyrusių pacientų grupėje nustatyta reikšmingai išaugusi stemplės tranzito trukmė (17 s palyginti su 11 s, $p<0,05$) (168). Autoriai aprašo, kad didėjantis stemplės tranzito laikas tiesiogiai koreliuoja su didesne aspiracijos rizika ($r_t = 0,16$; $P<0,001$) (168). Todėl gali būti, kad šiems pacientams išlieka ilgalaikė padidėjusi aspiracijos rizika.

P. Aithal ir kt. tyrime stebint įtrauktus pacientus 3 savaitių po insulto intervale nustatyta reikšminga teigiama stemplės motorikos efektyvumo dinamika, tačiau nebuvo aptikta reikšmingo ARS tonuso pokyčio ($14,46 \pm 1,4$ mmHg palyginti su $14,9 \pm 1,4$ mmHg; $p=0,3$) (162). C.S. Chang ir kt. retrospektyviniame kohortiniame tyrime taip pat nustatyta, kad persirgus insultą lėtinės GERL rizika išauga 1,5 karto (koreguota SR 1.51 [95 proc. PI 1,38–1,65]) (169). 2023 metų J. Song ir kt. Mendelinės randomizacijos metaanalizėje nustatyta padidėjusi GERL rizika giliųjų pusrutulių struktūrų hemoraginį insultą persirgusiems pacientams (ŠS 1,028 [PI 1,022–1,034; $P = 1,663 \times 10^{-21}$]) (170). 2024 D. Meng ir kt. Mendelinės randomizacijos metaanalizėje nustatytas abipusis priežastinis ryšys tarp GERL ir insulto (171). Insultą persirgusių pacientų GERL rizika yra 1,09 karto didesnė (ŠS 1,09 [PI 1,004–1,19, $p = 0,039$]), o GERL didina išeminio insulto riziką 1,22

karto (ŠS 1,22 [PI 1,13–1,32, $p = 1,16 \times 10^{-6}$] (171). C.S. Chang ir kt. taip pat akcentuoja, kad antrinei išeminio insulto prevencijai skiriamo aspirino vartojimas GERL riziką dar didina daugiau nei dvigubai (koreguota SR 2,34 [95 proc. PI 2,10–2,65]) (169).

Atsižvelgiant į tai, kad beveik trečdalis visų GERL sergančių pacientų jokių simptomų nejaučia (172), o ši liga yra susijusi su didesne kvėpavimo takų ligų rizika (173), insultą persirgusių pacientų rutininis ištyrimas dėl šios komplikacijos galėtų būti tikslingas.

5.2. Stresinių opų formavimasis ir kraujavimas iš virškinimo trakto

Kraujavimas iš virškinimo trakto (KIVT) nustatomas 1,24–2,59 proc. dėl ūminio išeminio insulto hospitalizuotų pacientų (174–176). Hemoraginiams insulto tipams būdingas didesnis KIVT dažnis – po spontaninės SAH aprašomas 2,9–4,5 proc. dažnis (177, 178), o po intrasmegeginės kraujosruvos – 8–28 proc. dažnis (179, 180). Paciento turimos lėtinės kepenų ligos (175, 178, 181) ar krešėjimo sistemos sutrikimai (175) didina KIVT riziką 1,25–4,4 karto, o hospitalizacijos metu išsivystęs sepsis didina KIVT riziką daugiau nei 2 kartus (180).

J. Fu ir kt. retrospektyviojo kohortinio tyrimo duomenimis mažėjantis Glasgow komos skalės (GKS) balas ir didėjantis NIHSS balas yra susiję su didėjančia KIVT rizika (182), o Q. Gu ir kt. atvejo kontrolės tyrimo duomenimis, sutrikusi sąmonė (GKS<8) didina KIVT riziką beveik 2 kartus (ŠS 1,43 [95 proc. PI 1,201–3,144; $p=0,007$]) (183). SAH persirgusiems pacientams intrakranijinė hipertenzija ir smegenų arterijų vazospazmas didina KIVT riziką daugiau nei du kartus (177), o išsivysčiusi hidrocefalija – daugiau nei 3 kartus (178).

J. Zhang ir kt. retrospektyviame kohortiniame tyrime pamatinės arterijos okliuziją turintiems pacientams nustatytas 17,6 proc. KIVT dažnis (184). R. Ji ir kt. bei J. Fu ir kt. tyrimuose ūminiu užpakalinės kraujotakos insultu sergantiems pacientams taip pat nustatyta 2–5 kartus didesnė KIVT rizika (181, 182). 2024 metų P. Ding ir kt. perspektyviame kohortiniame tyrime pacientams turintiems dešinės salos pažeidimų nustatyta beveik 3 kartus didesnė stresinių opų vystymosi rizika (SR 2,71 [95 proc. PI 1,23–6,04; $p=0,0138$]) (185).

2024 metų Intensyvios Terapijos Medicinos asociacijos ir Amerikos Sveikatos Sistemų Farmacijos asociacijos publikuotose gairėse (angl. *Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists Guideline for the Prevention of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Adults*) stresinių opų ir kraujavimo iš virškinimo trakto profilaktikai rekomenduojama skirti protonų siurblio inhibitorius (PSI) ir histamino-2 receptoriaus (H2RB) antagonistus (186). Tačiau 2019 metų S. Marchina ir kt. metaanalizėje nustatyta, kad PSI skyrimas ūminio insulto metu didina pneumonijos riziką daugiau nei 2 kartus (koreguota SR 2,37 [95 proc. PI 1,26–4,17; $I^2=0$ proc.]) (187). Skrandžio rūgštingumo sumažinimas skatina žmogui patogeninių bakterijų rūšių populiacijų proliferaciją ne tik žarnyne (188), bet ir burnos ertmėje (189). Todėl gali būti, kad aspiruojant daugiau šių patogeninių rūšių turintį turinį, didėja infekcijos rizika. L. Fang ir

kt. 2022 metų retrospektiniame kohortiniame tyrime išeminį insultą persirgusiems pacientams nustatyta nepriklausoma sąsaja tarp PSI skyrimo ir blogų funkcinį išiečių rizikos (ŠS 1,432 [95 proc. PI 1,151-1,780; $p=0,001$]) (190).

H2RB keliamą pneumonijos riziką nagrinėjančių tyrimų rezultatai prieštaringi. N. Arai ir kt. bei S. Marchina ir kt. padidėjusios pneumonijos rizikos H2RB gaunančių pacientų grupėje nenustatė (187, 191), o R. Mamosaki ir kt. nurodo, kad pneumonijos rizika tarp PSI ir H2RB gaunančių pacientų grupių nesiskiria (192). S.W. Ho ir kt. bei T.J. Song ir J. Kim retrospektiniuose kohortiniuose tyrimuose H2RB vartojantiems pacientams nustatyta 40 proc. padidėjusi pneumonijos rizika (193, 194). Tačiau T.J. Song ir J. Kim akcentuoja, kad mucinų sluoksnį apsaugantys medikamentai, pavyzdžiui misoprostolis, rebamipidas, polaprecinkas, ūminio insulto metu pneumonijos rizikos nedidina (193).

Fiziologinių tyrimų radiniai parodo, kad insulto metu stresinės opos formuojasi būtent dėl mucininio sluoksnio pažeidimo. Nors opaligė susijusi su 1,23-2,45 karto didesne KIVT rizika (175, 181), tačiau T. Ogata ir kt. retrospektinio kohortinio tyrimo duomenimis, 60 proc. KIVT atvejų nėra susiję su lėtinėmis virškinimo trakto ligomis (195). T. Kitamura ir K. Ito skerspjūvio tyrime 52 proc. įtrauktų insultą patyrusių pacientų endoskopiškai buvo nustatyti būtent ūminiai skrandžio gleivinės pakitimai (196). K. Izumiyama ir K. Kogure nustatė, kad eksperimentinių gyvūnėlių smegenų išemijos metu skrandžio gleivinės kraujotaka laipsniškai sumažėja 26 proc. per pirmas 30 minučių nuo išemijos pradžios (197). Autoriai taip pat aprašo pastebėjimą, kad po smegenų išeminio pažeidimo reperfuzijos, virškinimo trakto gleivinės kraujotakos funkcija neatsistato – priešingai, praėjus valandai po reperfuzijos, buvo stebimas skrandžio kraujotakos sumažėjimas 51 proc. (197). Panašus, tačiau mažesnės trukmės žarnyno kraujotakos sutrikimas buvo aprašytas 2021 metų K. Xu ir kt. eksperimentiniame tyrime – šalinant eksperimentinio insulto modelio okliuziją sukeliančius filamentus iš miego arterijos buvo stebėtas reikšmingas kraujotakos sumažėjimas, kuris išsilaikė vieną valandą po reperfuzijos (198).

M. Cakir ir kt. tyrime nustatyta, kad klajoklio nervo skrandį inervuojančių šakų aksonai pradeda degeneruoti po eksperimentinės SAH (199). Praėjus 7 dienoms nuo eksperimento pradžios laboratorinių triušių skrandį inervuojančiose klajoklio nervo šakose buvo aptinkamas reikšmingai didesnis degeneravusių aksonų skaičius (1892 ± 496 palyginti su 8 ± 2 ; $p<0,005$) (199). Dar ryškesnė parasimpatinių neuronų degeneracija buvo nustatyta praėjus 3 savaitėms po eksperimentinės SAH (3220 ± 810 palyginti su 34 ± 11 ; $p<0,005$) (199). Taip pat buvo stebima ir reikšminga Auerbacho nervinio tinklo neuronų degeneracija (27 ± 5 palyginti su 4 ± 1 ; $p<0,005$), bei skrandžio taurinių ląstelių degeneracija (937.56 ± 65.84 palyginti su 11.5 ± 0.26 ; $p<0,005$) (199). Autoriai pateikia hipotezę, jog išsivysčius klajoklio nervo šakų degeneracijai, vietinių

simpatinių nervų aktyvumas lieka neoponuotas, todėl galėtų sukelti vietinių audinių pažeidimą (199).

Tačiau *nervus vagus* pažeidimo nustatymas parodo, kad kraujavimo rizika gali būti ilgalaikė. J.Y. Kim ir kt. 2025 metų retrospektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, nors didžiausias KIVT dažnis nustatomas pirmo mėnesio po insulto metu (19,2/100 pacientų per metus), tačiau šis dažnis mažėja laipsniškai, ir praėjus 3 metams išlieka didesnis nei bendrojoje populiacijoje (2,6/100 pacientų per metus) (200, 201).

5.3. Žarnyno motorikos sutrikimai ir disbiozė

Vidurių užkietėjimas nustatomas 32-57 proc. išeminį insultą persirgusių pacientų (202-204). J.H. Yi ir kt. perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, insultą persirgusių pacientų žarnų turinio tranzito laikas storuoju žarnynu išauga daugiau nei du kartus ($50,3 \pm 18,0$ palyginti su $22,2 \pm 16,4$ valandų; $p < 0,05$) (205). I.J. Han ir kt. retrospektyviame kohortiniame tyrime atrasta sąsaja tarp kairiojo pusrutulio pažeidimų ir vidurių užkietėjimo rizikos (204). Nustatyta, kad kairės salos, apatinės momeninės skilties, precentrinio ir postcentrinio vingių pažeidimai didina vidurių užkietėjimo riziką (203).

K. Rumalla ir kt. retrospektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis 0,43 proc. insultą persirgusių pacientų nustatomas ūminis žarnų nepraeinamumas (206). 65,9 proc. visų nustatytų atvejų nebuvo susiję su mechanine žarnų obstrukcija – 61 proc. šių pacientų buvo nustatytas paralytinis žarnų nepraeinamumas ir 4,9 proc. atvejų buvo diagnozuota ūminė storosios žarnos pseudoobstrukcija (*s. Ogilvie sindromas*) (206). Autoriai nurodo, kad trombolizės taikymas didina žarnų nepraeinamumo riziką 30 proc. (ŠS 1,30 [95 proc. PI 1,20-1,42; $p < 0,0001$]), o hemoraginė transformacija buvo susijusi su 49 proc. išaugusia rizika (ŠS 1,49 [95 proc. PI 1,31-1,70; $p < 0,0001$]) (206).

J.X. Yang ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime 90,8 proc. reanimacijoje gydomų pacientų ūminės insulto fazės metu buvo nustatytas ūminis virškinimo trakto pažeidimas (207). Dehidratacija buvo susijusi su beveik 3 kartus didesne šios komplikacijos rizika (ŠS 2,753 [95 proc. PI 1,105–6,858; $p = 0,03$]), o antibiotikų vartojimas – su 4 kartus didesne rizika (ŠS 4,088 [95 proc. PI 1,204–13,878; $p = 0,024$]) (207). Žarnyno pažeidimo sunkumas turėjo reikšmingą sąsają su 28 dienų mirties rizika ($p = 0,02$) (207).

Žarnyno motorinė funkcija yra valdoma sudėtingos enterinės nervų sistemos (ENS) neuronų ir vietinių imuninių ląstelių sąveikos (208). ENS neuronų ir glijos ląstelių išskiriami mediatoriai – transformuojantis augimo faktorius- β (angl. *transforming growth factor- β , TGF β*) (209) ir kolonijas stimuliuojantis faktorius-1 (angl. *Colony stimulating factor 1, CSF1*) (208, 210) skatina vietinių makrofagų diferenciaciją į su neuronais susijusius *lamina muscularis* makrofagus (angl. *neuron-associated muscularis macrophage, NA-MM*) ir palaiko jų populiacijos išlikimą (208-210). O NA-MM išskiria kaulinį morfogenetinį baltymą-2 (angl. *bone morphogenetic protein 2, BMP2*), kuris

skatina enterinių neuronų aktyvumą (208). Tačiau stresinėmis sąlygomis NA-MM migruoja tolyn nuo ENS neuronų, o dėl šios priežasties žarnų lygiųjų raumenų kontraktiliškumas sumažėja daugiau nei 50 proc. (211).

A.P. Kumar ir kt. eksperimentiniame insulto modelyje nustatyta, kad po MCAO operacijos pelių žarnyno tranzitas, lygiai taip pat kaip ir insultą persirgusiems žmonėms (205), sulėtėjo beveik du kartus (212). Autoriai nustatė, kad po eksperimentinio insulto NA-MM nutolsta nuo ENS neuronų, o šalia neuronų likusių NA-MM morfologija pakito – stebėtas ląstelių ataugų šakų augimas ir jungčių su gretimomis ląstelėmis daugėjimas (212). Taip pat stebėta, kad žarnyno nitrgerinių neuronų azoto monoksido sintazės (NOS) ekspresija reikšmingai sumažėja, o dėl šios priežasties, sumažėjus NO koncentracijai žarnų lygiųjų miocitų susitraukimai tampa spastiški (212). NO yra pagrindinis ENS slopinamasis neurotransmiteris, skatinantis lygiųjų raumenų atsipalaidavimą po peristaltinio susitraukimo (213). Tačiau, A.P. Kumar ir kt. aprašo, kad prieš MCAO operaciją gyvūnams atlikus simpatinę denervaciją, nė vienas iš šių pataloginių pokyčių neišsivystė (212). Tačiau po insulto išsivystantis žarnyno motorikos sutrikimas yra tik akivaizdžiausias didesnės problemos simptomas. V. Singh ir kt. eksperimentinio tyrimo duomenimis, po MCAO operacijos sutrikus žarnyno motorikai, eksperimentinių gyvūnų virškinimo trakte buvo stebimas mikrobiotos peraugimas (214). A. Houlden ir kt. tyrimo duomenimis, dėl padidėjusio simpatinio aktyvumo po eksperimentinio insulto sutrinka ne vien žarnų peristaltika, tačiau kartu vystosi apsauginį mucinų sluoksnį sintetinančių taurinių ląstelių atrofija (215). Pakitus žarnyno terpei, keičiasi ir šią nišą užimančių mikroorganizmų populiacija. V. Singh ir kt. tyrime nustatytas reikšmingas bakterijų rūšių įvairovės indekso sumažėjimas (214), A. Houlden ir kt. eksperimentiniame modelyje taip pat buvo aptiktas su simpatinės nervų sistemos aktyvumo didėjimu susijęs *Peptobacteriaceae* šeimos bakterijų populiacijos augimas ir tapatus *Prevotellaceae* populiacijos mažėjimas (215). Panašūs mikrobiotos sudėties pokyčiai stebimi ir insultą patyrusių žmonių virškinimo trakte. Y. Chang ir kt. atvejo kontrolės tyrime nustatyta, kad išeminį insultą persirgusių žmonių žarnyne išauga tokių genčių kaip *Aerococcaceae* ir *Flavobacterium* populiacijos, o kitų genčių, pavyzdžiui *Lactobacillus*, populiacijos ženkliai sumažėja (216).

D. Ye ir kt. 2021 metų tyrime jau pirmą dieną po MCAO operacijos nustatytas reikšmingas laboratorinių gyvūnų žarnyno pralaidumo padidėjimas (217). H. Wang ir kt. eksperimentinio tyrimo duomenimis, padidėjusi simpatinė stimuliacija slopina imuninėms ląstelėms bakterijų flageliną atpažinti leidžiančio receptoriaus TLR5 (angl. *Toll-like receptor 5*) ir prieš flageliną nukreipto imunoglobulino A ekspresijas (218). Dėl šio gynybinės funkcijos praradimo, tokios bakterijų gentys kaip *Proteobacteria* ir *Helicobacter*, gali neslopinamai daugintis, o šių rūšių bakterijos geba suardyti virškinimo trakto apsauginį gleivinį sluoksnį, (219).

Patologinis gleivių sluoksnio išplonėjimas ir padidėjęs žarnyno pralaidumas graužikams jau gali būti aptinkamas praėjus tik 2 valandoms po eksperimentinio insulto (218). Tačiau vėlesnėse fazėse išryškėja ir žarnyno sienelės ląsteles jungiančių glaudžiųjų jungčių baltymų ekspresijos sumažėjimas (217, 218), bei išsiplėtę tarpai tarp epitelio citų (217). Toks pats žarnyno barjerinės funkcijos sutrikimas buvo nustatytas insultą patyrusiems žmonėms. Nedideliame 2022 metų Q. Zheng ir kt. atvejo kontrolės tyrime buvo atliktas ūminiu insultu sergančių žmonių žarnyno sienelės biopsijos vertinimas (219). Šiems pacientams buvo stebimas glaudžiųjų jungčių baltymų ekspresijos sumažėjimas ir išaugęs žarnyno sienelės pralaidumas (219). Šiame tyrime taip pat nustatyta tokio pralaidumo padidėjimo pasekmė. Insultą patyrusių pacientų kraujyje cirkuliuojančių bakterinės kilmės lipopolisacharido (LPS) ir lipopolisacharidą sujungiančio baltymo (angl. *LPS binding protein, LBP*) koncentracijos buvo reikšmingai didesnės (219). Kartu nustatyta tiesioginė koreliacija tarp šių rodiklių padidėjimo ir serumo cito-reaktyvaus baltymo (CRP) koncentracijos pakilimo ($r = 0,5813$; $p = 0,0008$) (219).

V. Singh ir kt. tyrimo duomenimis, po eksperimentinio insulto išsivysčiusi disbiozė skatina išeminio pažeidimo progresavimą ir gyvūnų neurologinės būklės blogėjimą (214). Dviejų naujų transliacinių tyrimų duomenimis – toks pats efektas gali būti aptinkamas ir insultą patyrusių pacientų populiacijoje (198, 212). K. Xu ir kt. nustatė, jog ir žmonių ir laboratorinių pelių žarnynuose po insulto ryškiausiai išauga *Enterobacteriaceae* populiacija (198). O šios bakterijos populiacijos augimas yra nepriklausomas blogų neurologinių išeičių prognostinis veiksnys (ŠS 1,97 [95 proc. PI 1,23-3,16]) (198). Eksperimentinių gyvūnų grupėje buvo nustatytas ypač spartus mikrobiotos kitimas – vos po 3 valandų nuo eksperimentinio insulto paimtas žarnyno mikrofloros mėginys jau buvo reikšmingai pakitęs (198). Nustatyta, kad šios bakterijų šeimos peraugimą skatina galvos smegenų reperfuzijos metu išsivystanti žarnyno išemija (198). Žarnyno hipoksijos metu susidarę laisvieji radikalai sparčiai reaguoja su nitrginių neuronų neurotransmitteriu – NO, o susidarius reakcijos produktus *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijų rūšys geba panaudoti savo respiracinėms reakcijoms (198, 220).

2022 metų H. Wang transliaciniame tyrime taip pat pastebėtas patologinis *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijų populiacijos peraugimas įtrauktoje insultą patyrusių pacientų kohortoje (4). Taip pat aptikta šio mikrobiologinio pokyčio koreliacija su (4). Tyrimo autoriai nustatė, jog *Enterobacteriaceae* populiacijos augimas yra nepriklausomas po insulto išsivystančio kognityvinės funkcijos sutrikimo (angl. *Post-Stroke Cognitive Impairment, PSCI*) rizikos veiksnys (ŠS 1,313 [95 proc. PI 1,069 to 1,612; $P = 0,009$]) (4). PSCI pacientų grupės kraujo mėginiuose buvo nustatyti padidėję LPS, LPB ir uždegiminių mediatorių titrai, o išmatų biocheminė analizė parodė reikšmingai sumažėjusią sviesto rūgšties koncentraciją (4). MCAO pelėms atlikus šių pacientų žarnyno mikrofloros transplantaciją, gyvūnams taip pat išsivystė kognityvinės funkcijos sutrikimas

ir tokie patys kraujo serumo uždegiminių markerių pokyčiai (4). Histologinė gyvūnų smegenų analizė atskleidė su išeminiu smegenų pažeidimu nesusijusią masinę CA1 hipokampo zonos neuronų apoptozę ir mikroglijos aktyvaciją (4). Taip pat buvo nustatytas toks pats glaudžiųjų jungčių baltymų ekspresijos sumažėjimas kraujo-smegenų barjerą sudarančiose struktūrose (4), koks kituose tyrimuose buvo aprašytas žarnyno sienelėse (217-219).

V. Singh ir kt. aprašo pastebėjimą, jog sveiko individo mikrobiotos transplantacija MCAO operuotam laboratoriniam gyvūnėliui turi smegenų audinius apsaugantį poveikį (214). Šiems gyvūnams po transplantacijos atlikus MCAO operaciją susidariusi išemijos pažeista zona buvo reikšmingai mažesnė (217). K. Xu ir kt. nurodo, jog NOS inhibitoriai, superoksido eliminacija ir nitratinų respiracinių reakcijų antagonistas – natrio tungstatas – slopino smegenų pažeidimo progresavimą (216). H. Wang ir kt. taip pat nustatė, kad sviesto rūgšties papildai slopino *Enterobacteriaceae* dauginimąsi MCAO operuotų gyvūnų žarnyne, o pradėjus skirti šį gydymą buvo stebimas reikšmingas kognityvinės funkcijos atsistatymas (4). Atsižvelgiant į šiuos radinius, tikėtina, kad tolesni tyrimai, nukreipti į po insulto išsivystančios disbiozės prevenciją ir korekciją galėtų atrasti veiksmingų gydymo būdų, galinčių koreguoti neurogeninės žarnyno funkcijos sutrikimo pasekmes.

6. Apatinių šlapimo takų funkcijos sutrikimai

Y. Akkoç ir kt. apklausos duomenimis, bent vieną šlapinimosi funkcijos nusiskundimą išsako 93,5 proc. insultą patyrusių pacientų (221). Daugiau nei pusei visų apklaustų pacientų pasireiškė nikturija (75,8 proc.), padažnėjęs noras šlapintis dienos metu (68,5 proc.) ir šlapimo nelaikymas (58,5 proc.) (221). Taip pat didelė dalis pacientų apklausoje nurodė jaučiantys labai stiprų norą šlapintis, dėl kurio negali sulaikyti šlapimo, kiti nurodė apsunkintą šlapinimąsi, stanginimosi poreikį ir šlapimo pūslės pilnumo jausmą pasišlapinus (221).

2024 metų perspektyvinio kohortinio E. Cruz ir kt. tyrimo duomenimis, 26 proc. pacientų per 7 dienas po insulto išsivysto šlapimo nelaikymas (222). Sunkios neurologinės būklės pacientai turi didesnę šlapimo nelaikymo riziką (ŠS 1,20 [95 proc. PI 1,16–1,25; $p<0,01$]) (222). C.H. Fry ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime buvo nustatyta, kad geros neurologinės būklės pacientams (įvertinta 1-4 balais pagal NIHSS skalę) šlapimo nelaikymo išsivystymas yra stiprus blogų išeičių prognostinis veiksnys (8). Šiems pacientams buvo nustatytas didesnis mirštamumas (ŠS 13,65 [95 proc. PI 6,78-27,49]), didesnė blogų funkcinų išeičių rizika (ŠS 4,75 [95 proc. PI 3,47–6,51]), bei didesnė infekcijų – ir šlapimo takų infekcijos (ŠS 3,51 [95 proc. PI 1,92–6,41]), ir pneumonijos (ŠS 3,54 [95 proc. PI 1,98–6,34]) rizika (8).

T.L. Burney ir kt. aprašo, jog urodinaminį ištyrimą atlikus per pirmas 72 valandas po insulto – 47 proc. į tyrimą įtrauktų pacientų buvo stebimas visiškas šlapimo susilaikymas ir kartu – šlapimo

nesulaikymas dėl šlapimo pūslės persipildymo (223). Iš šių pacientų, 75 proc. buvo nustatyta šlapimo pūslės arefleksija (223). 2024 metų T.H. Chiu ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime nustatytas 72 proc. šlapimo susilaikymo dažnis, dėl kurio šiems pacientams reikėjo taikyti šlapimo pūslės kateterizaciją (224).

H.J. Cho ir kt. tyrimo duomenimis, šlapimo susilaikymas yra laikinas ir vidutiniškai išlieka 7,5 dienas (225). Chou ir kt. skerspjūvio tyrime nustatyta, kad 80 proc. pacientų ūminio smegenėlių insulto metu yra nustatomas šlapimo susilaikymas (226). Atlikus urodinaminį ištyrimą ūminės insulto fazės metu šiems pacientams yra stebima sumažėjusi šlapimo pūslės susitraukimo jėga ir neatsipalaiduojantis vidinis šlaplės raukas (226). Tačiau atlikus urodinaminį tyrimą praėjus bent 2 mėnesiams po insulto, 80 proc. pacientų yra nustatoma šlapimo pūslės hiperrefleksija (226). R. Sakakibara ir kt. perspektyviniame tyrime taip pat buvo aprašyti 3 pacientai, kuriems ūminėje insulto fazėje buvo nustatyta visiška šlapimo pūslės atonija, tačiau hospitalizacijos metu atoniją pakeitė šlapimo pūslės hiperrefleksija ir pūslės-rauko dissinergija (227). 2023 metų L.L. Tonani skerspjūvio tyrime atlikę urodinaminį vertinimą praėjus 6 mėnesiams po insulto nė vienam įtrauktam pacientui nenustatė šlapimo pūslės hiporefleksijos (228). A. Maru nurodydamas šio reiškinio panašumą į spinalinio šoko metu stebimą šlapimo organų sutrikimo dinamiką, šį fenomeną pavadino „smegenų šoku“ (229).

6.1. Neuroanatominės sąsajos

Tilto dangčio srityje, šalia viršutinės smegenėlių kojytės, 1925 metais F.J.F. Barrington atrado už šlapimo refleksą atsakingą neuronų grupę, kurią autorius pavadino tilto šlapinimosi reflekso centru (angl. *Pontine Micturition Centre, PMC*) (230). Autoriaus eksperimentiniuose tyrimuose aprašyta, kad šio branduolio pažeidimas sukelia ilgalaikį šlapimo susilaikymą (230). Iš šio branduolio išeina nusileidžiančios skaidulos, jungiančios PMC su kryžmeniniu parasimpatiniu branduoliu, kurio preganglioniniai neuronai inervuoja šlapimo pūslės parasimpatinius mazgus (231). O PMC pasiekia nusileidžiančios skaidulos iš vidurinių smegenų, pogumburio, periakveduktinės pilkosios medžiagos, migdolinio kūno, limbinės žievės ir salos (231, 232).

Pažeidimui esant žemiau tilto yra stebimas šlapimo susilaikymas ūminėje insulto fazėje (225, 233, 234). K.S. Yum ir kt. skerspjūvio tyrime nustatyta, kad pailgųjų smegenų insultą turintiems pacientams reikšmingai dažniau pasireiškia šlapimo pūslės ištuštinimo sutrikimas (55,6 proc. palyginti su 9,5 proc.; $p=0,014$) (233). Nedideliame H.J. Cho ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime 7 iš 9 įtrauktų pailgųjų smegenų insultą persirgusių pacientų buvo nustatyta šlapimo pūslės hiporefleksija, tačiau nė vienam pacientui nebuvo stebėta šlapimo pūslės jutimo sutrikimų (225). A.T. Prabhakar ir kt. skerspjūvio tyrime taip pat nustatė, kad visiems smegenų kamieno insultą persirgusiems pacientams turintiems ūminį šlapimo susilaikymą, pažeidimas buvo lokalizuotas pailgųjų smegenų dangčio srityje (234). A.T. Prabhakar ir kt. tyrime (234), H.J. Cho ir kt. tyrime

nustatyta reikšminga koreliacija tarp šoninės pailgųjų smegenų dangčio srities pažeidimo ir šlapimo susilaikymo (225). H.J. Cho ir kt. tyrime aprašyta, kad šiems pacientams šlapimo susilaikymas vidutiniškai praeina per 7,5 dienų (imties plotis 2-24 dienos) (225).

H.S. Lee ir kt. nustatė, kad vidurinės tilto dalies insultą turintiems pacientams šlapimo susilaikymas reikšmingai dažniau išlieka po ūminės insulto fazės (235). K.S. Yum ir kt. tyrime nustatyta, kad viršutinės tilto dalies pažeidimą turintiems pacientams dažnai nustatomas šlapimo nelaikymas (233). P.C. Tang ir T.C. Ruch eksperimentiniame tyrime nustatyta, kad virš PMC esančių struktūrų pažeidimai yra susiję sutrikusia šlapinimosi reflekso inhibicija, todėl refleksas pradeda vykti savaime (236).

Po smegenų žievės pažeidimo dažnai stebima šlapimo pūslės hiperrefleksija ir su ja susijęs šlapimo nelaikymas. R. Sakakibara ir kt. skerspjūvio tyrime šlapinimosi funkcijos nusiskundimus nurodė 53 proc. pacientų smegenų žievės ar pamato branduolių insultą persirgę pacientai (237). 36 proc. skundėsi padažnėjusiu noru šlapintis naktį, 29 proc. nurodė, kad noro šlapintis metu nesulaiko šlapimo ir 25 proc. skundėsi apsunkintu šlapinimusi (237). 68 proc. šlapinimosi funkcijos nusiskundimus išsakančių pacientų buvo nustatyta šlapimo pūslės hiperrefleksija ir 14 proc. nustatyta pūslės-rauko dissinergija (237).

Taip pat tyrimuose aprašoma sąsaja tarp dominuojančio pusrutulio pažeidimų ir šlapinimosi funkcijos sutrikimų (238, 239). T. Umemura ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime nustatyta reikšminga kairės salos pažeidimo koreliacija su šlapimo susilaikymo rizika ($P = 0,000983$, $\chi^2 = 10,85$) (238). Šio tyrimo apraše išskirtas vienas įdomus atvejis: vienam iš įtrauktų pacientų šlapimo susilaikymas išsivystė po dešinės salos insulto, tačiau šiam pacientui taip pat buvo stebima afazija (238). I. Mihejeva ir A. Vetra tyrime taip pat pastebėta, kad šlapimo nelaikymas dėl šlapimo pūslės hiperaktyvumo yra reikšmingai dažniau nustatomas afaziją turintiems pacientams (239).

6.2. Šlapimo nelaikymas ir šlapimo susilaikymas

Y. Akkoç ir kt. tyrime nustatyti dažniausi insultą persirgusių pacientų šlapinimosi funkcijos nusiskundimai – padažnėjęs ir sustiprėjęs noras šlapintis, imperatyvus šlapinimasis, nikturija (221) – yra būdingi dirglios šlapimo pūslės sindromui (240). Tačiau C.H. Chiang ir kt. skerspjūvio tyrime aprašoma, kad 37 proc. neurogeninės kilmės šlapinimosi sutrikimų turinčių pacientų nustatomas ir šlapimo nelaikymas ir šlapimo susilaikymas (241).

Daliai pacientų yra stebima sutrikusi koordinacija tarp šlapimo pūslės susitraukimo ir vidinio šlaplės rauko atsipalaidavimo (pūslės-rauko dissinergija, angl. *detrusor-sphincter dyssynergia*). T.L. Burney ir kt. tyrimo duomenimis – 25 proc. pacientų, kuriems yra nustatomas šlapimo susilaikymas, yra aptinkama šlapimo pūslės hiperrefleksija kartu su pūslės-rauko dissinergija (223). C.H. Chiang ir kt. tyrime nurodoma, kad atlikus urodinaminį ištyrimą per pirmus metus po insulto, 42 proc. pacientų yra nustatomas vidinio šlaplės rauko atsipalaidavimo sutrikimas ar pūslės-rauko

dissinergija (241). Y.C. Chou ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime 80 proc. smegenėlių insultą persirgusių pacientų praėjus 2 mėnesiams po insulto nustatyta šlapimo pūslės hiperrefleksija ir 60 proc. pacientų aptikta pūslės-rauko dissinergija (226). N.H. Meng skerspjūvio tyrime padidėjusį liekamojo šlapimo tūrį (>100ml) nustatė 30 proc. insultą persirgusių pacientų, 50 proc. šių pacientų buvo nustatyta pūslės-rauko dissinergija, o daugiau nei pusei šių pacientų buvo taip pat aptiktas šlapimo pūslės hiperaktyvumas (242).

Taip pat O. Natsume skerspjūvio tyrime sutrikęs šlapimo pūslės kontraktiškumas nustatytas 35 proc. vyrų ir 43 proc. moterų, persirgusių insultą (243). Tačiau autoriai akcentuoja, kad 80 proc. šių moterų ir 67 proc. šių vyrų, išsako dirgliosios šlapimo pūslės sindromui būdingus nusiskundimus – noro šlapintis padažnėjimą ir imperatyvų šlapinimąsi. (243). A. Pizzi ir kt. perspektyviame kohortiniame tyrime, taip pat nustatyta, kad 17 proc. šlapimo nelaikymą poūmėje insulto fazėje turinčių pacientų urodinaminio tyrimo metu yra aptinkama šlapimo pūslės hiperrefleksija ir kartu sutrikęs šio raumens kontraktiškumas (244). Šiems pacientams po pasišlapinimo šlapimo pūslėje susilaiko didelis tūris liekamojo šlapimo (244).

Meng ir kt. akcentuoja, kad šlapimo susilaikymas gali būti nepastebėtas, o pacientai gali skųstis tik šlapimo nelaikymu (242). Tačiau autorių tyrime šlapimo takų infekcija buvo nustatyta daugiau nei pusei liekamojo šlapimo tūrio padidėjimą turinčių pacientų (242). S.B. Son ir kt. retrospektyvio kohortinio tyrimo duomenimis – šlapimo takų infekcijos yra reikšmingai dažnesnės pacientams, kuriems po insulto yra nustatomas padidėjęs liekamojo šlapimo tūris (72 proc. palyginti su 29 proc.; $p<0,01$) (245).

H. Pyo ir kt. apklausos duomenimis, šlapimo pūslės hiperaktyvumo simptomų sunkumas buvo reikšmingai susijęs su blogesnės pacientų psichologinės būklės rizika (246). Amerikos urologijos asociacijos (angl. *the American Urological Association*) 2024 metų išleistose dirgliosios šlapimo pūslės sindromo diagnostikos ir gydymo gairėse yra rekomenduojama taikyti medikamentinį gydymą muskarininių acetilcholino receptorių antagonistais ir β -3 adrenoreceptorių agonistais (247). Tačiau K. Tsubouchi ir kt. 2023 metų metaanalizės duomenimis, muskarininių acetilcholino receptorių antagonistų vartojimas yra susijęs su liekamojo šlapimo tūrio didėjimu (SR 2,88 [95 proc. PI 1,79-4,63; $p<0,001$]) ir didesne šlapimo takų infekcijų rizika (SR 1,23 [95 proc. PI 1,04-1,45; $p=0,013$]) (248). Bet β -3 adrenerginių receptorių agonistų vartojimas nebuvo reikšmingai susijęs su šių komplikacijų rizika (248). Todėl ši vaistų klasė galėtų būti tinkamesnė insultą persirgusiems pacientams, turintiems dirgliosios šlapimo pūslės sindromą.

7. Kvėpavimo sutrikimai

7.1. Ūminiai kvėpavimo sutrikimai

Visiškas automatinio kvėpavimo išnykimas, vadinamas centriniu alveolinės hypoventiliacijos sindromu ar *Undinės prakeiksmu*, yra išskirtinai retas reiškinys. Aprašomi tik pavieniai šios insulto komplikacijos atvejai, dažniausiai nustatomi esant pailgųjų smegenų šoninės srities pažeidimui (249-254). Šioje smegenų kamieno zonoje yra lokalizuotas spontaniškas kvėpavimo ritmą generuojantis tinklas (255). Šį tinklą sudaro: spontaniškai depoliarizuotis gebantis pre-Bötzingerio kompleksas (256, 257); į *nervus phrenicus* branduolį (258, 259) ir tarpšonkaulinius bei pilvo sienos raumenis inervuojančių nervų branduolius (259, 260) skaidulas siunčiančios ventralinės respiracinės grupės; įkvėpimui užbaigti būtiną grįžtamąją inhibiciją pre-Bötzingerio kompleksui sukuriantis Bötzingerio kompleksas (261); bei centrinis chemoceptorius - retrotrapezoidinio branduolio ir parafacialinės respiracinės grupės kompleksas (262, 263). Iš eksperimentinių modelių duomenų žinoma, kad esant ventralinės respiracinės kolonos pažeidimui, normalus spontaniškas kvėpavimo ritmas išnyksta (256, 264).

A. Heyman ir kt. 1958 eksperimentiniame tyrime nustatyta, kad po abiejų pusrutulių išeminio insulto pacientų jautrumas anglies dioksidui drastiškai išauga (265). Nedaug padidėjus įkvėpiamo oro anglies dioksido koncentracijai šių pacientų kvėpavimo dažnis išaugo iki 28 kartų per minutę (265). Šiame eksperimente pastebėta, kad mažesnio dydžio išeminį insultą turintys pacientai į anglies dioksido koncentracijos padidėjimą kvėpuojamame ore taip pat reaguoja labai jautriai (265). Su išaugusiu jautrumu anglies dioksidui susijęs Čeino Stoukso kvėpavimo (ČSK) ritmas (266) ūminėje insulto fazėje gali būti stebimas 19,1-24 proc. pacientų (267-269). ČSK ritmui būdingas *crescendo-decrescendo* pobūdžio vienas kitą keičiantys hiperventiliacijos ir kvėpavimo sustojimo epizodai (270). Šie pacientai reaguodami į cirkuliuojantį anglies dioksidą hiperventiliuoja, o anglies dioksido parcialiniam slėgiui (PaCO_2) sumažėjus iki apnėjos slenksčio, nustoja kvėpuoti (271). Apnėjos metu išaugus PaCO_2 atsistato kvėpavimas, tačiau dėl perdėto jautrumo vėl vystosi hiperventiliacija (271).

A.M. Rowat ir kt. tyrimo duomenimis, ČSK turinčių pacientų sunkios negalios rizika yra 6 kartus didesnė (ŠS 6,0 [95 proc. PI 1,5-24,4]), o mirštamumas – beveik 3 kartus didesnis (ŠS 2,9 [95 proc. PI 1,1-7,8]) (267). Tačiau ČSK dažniau stebimas sunkesnės neurologinės būklės bei sutrikusios sąmonės pacientams (267), ir yra susijęs su didesniais smegenų pažeidimais (269, 272). Taip pat šis kvėpavimo sutrikimas yra dažnesnis iki insulto negalią turėjusiems pacientams (ŠS 2,51 [95 proc. PI 1,04-6,08; $p=0,041$]) (269). Todėl nėra aišku ar pats kvėpavimo sutrikimas yra priežastiniu ryšiu susijęs su blogomis išeitimis. Nopmaneejums ir kt. perspektyvinio tyrimo duomenimis, ČSK turinčių pacientų PaCO_2 nakties metu yra sumažėjęs ($39,3 \pm 0,9$ palyginti su $42,8 \pm 0,8$ mmHg;

$p=0,015$) (273). Tačiau reikšmingo saturacijos sumažėjimo kvėpavimo sustojimų metu šiems pacientams nėra stebima (268, 269, 273).

Tačiau ČSK taip pat dažnai nustatomas širdies nepakankamumą turintiems pacientams (274, 275). Nopmaneejums ir kt. tyrimo duomenimis, 22 proc. po insulto ČSK turinčių pacientų yra nustatoma sutrikusi kairiojo skilvelio funkcija (273). Todėl, nors neurogeninės kilmės ČSK nėra susijęs su kvėpavimo funkcijos užtikrinimo sutrikimu, ir didelei daliai pacientų praeina savaime (276), tačiau diferencinė diagnostika stebint tokį ritmą yra tikslinga.

Hemoraginio tipo insultams yra būdingas patologinis kvėpavimo ritmo sutrikimas – spontaniinė hiperventiliacija. H. Hextrum 2020 perspektyvinio tyrimo duomenimis, 28 proc. pacientų po intrasmegeginės kraujosruvos išsivysto spontaniinė hiperventiliacija (277). Tačiau Z. Miao ir kt. 2022 metų retrospektiniame kohortiniame tyrime 44,9 proc. dėl smegenėlių kraujosruvos hospitalizuotų pacientų nustatė spontaniinę hiperventiliaciją (278). Williamson ir kt. retrospektinio kohortinio tyrimo duomenimis, pacientams hospitalizuotiems dėl SAH buvo nustatytas dar didesnis – 55 proc. – spontaniinės hiperventiliacijos dažnis (279).

Spontaniinė hiperventiliacija yra 3 kartus dažnesnė pacientams turintiems hipertenziją (ŠS 3,175 [95 proc. PI 1,332–7,569]), hipernatremiją (ŠS 2,803 [95 proc. PI 1,070–7,340]) ar pneumoniją (ŠS 2,65 [95 proc. PI 1,17–6,08]) (277), ir beveik 4 kartus dažnesnė raminauosius vaistus gaunantiems pacientams (ŠS 3,693 [95 proc. PI 1,0563–8,724]) (278). Tačiau sąsajų su pradine neurologine būkle, hematomos tūriu (277), amžiumi (277, 278) ar lėtinėmis ligomis (279) nėra nustatyta.

Pagrindinė šio sutrikimo keliama problema – hipokapnija. Anglies dioksidas yra stiprus smegenų arterijų vazodilatatorius, o sumažėjus PaCO_2 mažėja smegenų kraujo tėkmė (280). SAH išgyvenusiems pacientams, turintiems spontaniinę hiperventiliaciją smegenų arterijų vazospazmas išsivysto daugiau nei 3 kartus dažniau (34,6 proc. palyginti su 10,5 proc.; $p<0,001$) (279). Šių pacientų vėlyvos smegenų išemijos rizika taip pat išauga daugiau nei 4 kartus (ŠS 4,35 [95 proc. PI 2,02–9,37]) (279). Tačiau, S. Hextrum ir kt. tyrime nustatyta, kad intrasmegeginės kraujosruvos atveju, pacientai, kurių pradinis kraujospūdis buvo aukščiausias, turėjo didžiausią su spontanine hiperventiliacija susijusio antrinio išeminio pažeidimo riziką (277). Tačiau žemesnį pradinį kraujospūdį turintiems pacientams tokia rizika nebuvo nustatyta (277). Autoriai teigia, kad toks rizikų skirtumas gali būti stebimas dėl hipokapnijos ir intensyvaus kraujospūdžio mažinimo sinergistinio poveikio (277). Krentant sisteminiam kraujospūdžiui mažėja smegenų perfuzija, o prie šio žalingo fenomeno prisideda hipokapnijos sukelta vazokonstrikcija (277).

Z. Miao ir kt. tyrimo duomenimis, operacinis intrasmegeginės kraujosruvos gydymas sumažina spontaniinės hiperventiliacijos riziką daugiau nei 5 kartus (ŠS 0,176 [95 proc. PI 0,068–0,460; $p<0,001$]) (278). Tačiau moksliniais duomenimis pagrįstų pačios spontaniinės hiperventiliacijos gydymo metodų šiuo metu nėra. Bet, 2021 metais buvo registruotas klinikinis tyrimas, siekiantis

įvertinti ramifentanilio saugumą šių pacientų populiacijoje (281). Tačiau, šio tyrimo rezultatai kol kas nėra publikuoti.

7.2. Miego apnėja

2021 metų X. Liu ir kt. metaanalizės duomenimis – miego apnėja nustatoma 72,2 proc. insultą patyrusių pacientų (67,5-77,4 proc.; $I^2=92$ proc.) (282). Didžiąją dalį po insulto nustatomų apnėjos atvejų sudaro obstrukcinė miego apnėja. Tačiau priklausomai nuo kiekviename tyrime naudojamų obstrukcinės ir centrinės miego apnėjos diferenciacijos kriterijų, publikacijose nurodomas dažnis skiriasi. A. Riglietti ir kt. 2021 metų perspektyviniame tyrime obstrukcinis sutrikimo tipas nustatytas 40,3 proc., o mišrus – ir centrinės ir obstrukcinės apnėjos bruožų turintis ritmas – 29,9 proc. pacientų (283). P. Plomaritis 2023 metų perspektyviniame tyrime obstrukcinis tipas sudarė 81 proc. visų po insulto nustatytų miego apnėjos atvejų (5).

Pati obstrukcinė miego apnėja yra nepriklausomas insulto rizikos veiksnys. F. Valham ir kt. perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, obstrukcinę miego apnėją turinčių žmonių insulto rizika yra išaugusi beveik 3 kartus (koreguotas RS 2,89 [95 proc. PI 1,27-6,09; $p=0,005$]) (284). Taip pat, M. Estai ir kt. perspektyviniame kohortiniame nustatyta, kad beveik pusė pacientų, kuriems po insulto buvo nustatyta obstrukcinė miego apnėja, iki ūminio smegenų kraujotakos sutrikimo jau išsakė nusiskundimų dėl pasireiškiančio knarkimo (285). Tikėtina, kad dalis pacientų, kuriems po insulto yra nustatoma obstrukcinė miego apnėja, šį sutrikimą turėjo jau iki insulto. Tačiau, daliai pacientų obstrukcinė miego apnėja gali išsivystyti dėl insulto sukeltos ryklės ir viršutinių kvėpavimo takų raumenų paralizės (285, 286). K. Shibasaki ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime 94 proc. insultą persirgusių disfagiją turinčių pacientų buvo nustatyta miego apnėja (286). Autorių apskaičiuota, kad disfagiją ir dizartriją turintiems pacientams miego apnėjos rizika buvo 3,4 karto didesnė (ŠS 3,4 [95 proc. PI 1,250-9,252; $p=0,017$]) (286). M. Estai nagrinėjo miego apnėjos dažnį po insulto išsivysčiusią disfagiją turinčių pacientų grupėje (285). Šioje kohortoje miego apnėja buvo nustatyta 97 proc. pacientų (285).

Centrinei miego apnėjai būdingas periodinis kvėpavimo pastangų sumažėjimas ar išnykimas miego metu (287). S.G. Schütz 2021 metų retrospektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, šis kvėpavimo ritmo sutrikimas yra retas – nustatomas 1,4 proc. insultą patyrusių pacientų (288). A. Riglietti ir kt. tyrime centrinė miego apnėja buvo nustatyta 16,4 proc. pacientų (283). Svarbu atkreipti dėmesį, kad kvėpavimo funkcija šiuose tyrimuose buvo vertinama praėjus skirtingam laiko intervalui po insulto. Vidutinė trukmė nuo insulto iki kvėpavimo ištyrimo S.G. Schütz ir kt. tyrime buvo 13 dienų (TP 6-21 dienų) (288), o A. Riglietti ir kt. tyrime laiko intervalo mediana buvo $3,4 \pm 1,4$ dienos (283).

O. Parra ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime pradinio vertinimo metu centrinė miego apnėja sudarė 38 proc. visų miego apnėjos atvejų, tačiau praėjus 3 mėnesiams po insulto – centrinės apnėjos atvejų sumažėjo iki 29 proc. (274). A. Riglietti ir kt. tyrime taip pat aprašoma, kad

pakartojus polisomnografinį ištyrimą praėjus 3 mėnesiams po insulto, centrinę ($-6,9 \pm 15,1$) ar mišrią ($\Delta AHI -12,5 \pm 13,1$) miego apnėją turinčių pacientų kvėpavimo sustojimo epizodų dažnis reikšmingai sumažėjo (283). Tačiau obstrukcinę apnėją turinčių pacientų AHI pakito nedaug ($\Delta AHI -2,8 \pm 11,6$) (283).

M.M. Siccoli ir kt. skerspjūvio tyrime, kuriame kvėpavimo funkcija miego metu buvo vertinta pirmą naktį po insulto, ČSK miego metu buvo nustatytas 72 proc. visų įtrauktų pacientų (272).

A. Riglietti ir kt. tyrime per pirmas 48 valandas po insulto ČSK buvo nustatytas 75 proc. centrinės miego apnėjos ir 50 proc. mišrios apnėjos grupėms priskirtų pacientų (283). Tačiau, didelėje dalyje aptartų tyrimų, stebimas centrinės miego apnėjos ritmo pobūdis nėra detalizuotas (5, 285, 288), todėl dalį centrinės apnėjos atvejų, gali sudaryti miego metu stebimas ČSK. O. Parra ir kt. tyrime aprašyta, kad, beveik dviem trečdaliams miego metu ČSK turėjusių pacientų, šis kvėpavimo ritmo sutrikimas nebebuvo stebimas po 3 mėnesių (276). O tokia dinamika gali paaiškinti, kodėl vėlesnėse insulto fazėse stebimas mažesnis centrinės miego apnėjos dažnis.

Aprašomos neuroanatominės sąsajos – prieštaringos. D.L. Brown ir kt. retrospektiniame kohortiniame tyrime nustatyta, kad centrinės kilmės kvėpavimo sutrikimo epizodai reikšmingai dažniau nustatomi smegenų kamieno insultą turintiems pacientams (Centrinės apnėjos indekso mediana 1 (IQR 0-3), palyginus su 0 (IQR 0-0); $p=0,04$) (289). M. Manconi ir kt. perspektyviniame kohortiniame tyrime nustatyta, kad smegenų kamieno insultą turinčių pacientų AHI, centrinės miego apnėjos indeksas ir desaturacijų dažnis yra reikšmingai didesni (290). M.M. Siccoli ir kt. tyrime nustatyta reikšminga centrinės miego apnėjos pasireiškimo rizikos koreliacija su kairiojo smegenų pusrutulio priekinės kraujotakos insultais (272). Bet dalyje tyrimų reikšmingų topografinių sąsajų neaptinkama (276, 291).

P. Plomaritis ir kt. 2023 metų perspektyviniame tyrime nustatyta, kad širdies nepakankamumą turintiems pacientams po insulto yra 18 kartų dažniau nustatoma centrinė miego apnėja (ŠS 18,295 [95 proc. PI 4,454-19,105; $p<0,001$]) (5). Centrinė miego apnėja nustatoma 15-33 proc. širdies nepakankamumą turinčių pacientų (292, 293), o širdies nepakankamumas gali būti nustatomas 9,7 proc. insultą persirgusių pacientų (74). Todėl, po insulto pacientui nustačius centrinę miego apnėją, yra tikslingas širdies funkcijos ištyrimas.

S.G. Schütz ir kt. tyrimo duomenimis, lyginant su obstrukcinę miego apnėją turinčiais pacientais, centrinę miego apnėją turinčių pacientų kvėpavimo sustojimo įvykių dažnis yra didesnis (288). A. Riglietti ir kt. tyrime nustatyta, kad pacientų, kuriems centrinė miego apnėja išliko praėjus 3 mėnesiams po insulto, AHI buvo aukštesnis, lyginant su obstrukcinę miego apnėją turinčiais pacientais ($25,1 \pm 15$ palyginus su $21,1 \pm 16,3$; $p<0,001$) (283). P. Plomaritis ir kt. tyrime nustatyta, kad AHI didėjimas yra susijęs su mažesne gerų neurologinių išiečių tikimybe (ŠS 0,979 [95 proc. PI 0,962–0,996; $p=0,020$]) (5).

Obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodo – pastovaus teigiamo alveolinio slėgio (angl. *Continuous Positive Alveolar Pressure, CPAP*) terapijos efektyvumas buvo tirtas insultą persirgusių pacientų populiacijoje. 2018 metų A.K. Brill ir kt. metaanalizės duomenimis, CPAP terapijos taikymas buvo susijęs su reikšmingu neurologinės būklės pagerėjimu miego apnėją turintiems insultą persirgusiems pacientams (294). Tačiau iš visų į šią metaanalizę įtrauktų tyrimų, nė viename nebuvo nagrinėtas šio gydymo metodo efektyvumas centrinės apnėjos atveju (294). Naujame 2025 metų J. Suusgaard ir kt. klinikiname tyrime nustatyta, kad miego apnėją turintiems insultą persirgusiems pacientams taikant gydymą CPAP reikšmingai sumažėja mirštamumas (RS 0,75 [95 proc. PI 0,60-0,92; p=0,007]) (295). Bet šiame tyrime taip pat nebuvo diferencijuota tarp centrinės ir obstrukcinės miego apnėjos tipų (285). Todėl nėra aišku, ar centrinę miego apnėją turintiems pacientams šie obstrukcinei miego apnėjai gydyti pritaikyti metodai yra tinkami.

Dauguma centrinės miego apnėjos gydymo efektyvumą vertinančių tyrimų yra atlikti su širdies nepakankamumu sergančiais pacientais. 2022 metų metaanalizėje, nustatyta, kad taikant adaptyvią Servo-ventiliaciją (ASV) centrinę miego apnėją turintiems pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, AHI yra sumažinamas efektyviau, nei taikant gydymą CPAP (standartizuotas vidutinis skirtumas – 17,41 [95 proc. PI -26,94 - -7,88]) (296).

2021 metais registruotas eSATIS (angl. *Early sleep apnea treatment in stroke*) atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kuriame planuojama vertinti ASV efektyvumą, tačiau šiuo metu dar nėra publikuoti tyrimo rezultatai (297).

Yra naginėjamas ir naujo centrinės apnėjos gydymo metodo – transveninės diafragmos nervo stimuliacijos efektyvumas (296). Yra nustatyta, kad šis metodas efektyviau sumažina AHI pacientams, turintiems centrinę miego apnėją dėl širdies nepakankamumo, nei standartiniai ventiliacijos užtikrinimo metodai (standartizuotas vidutinis skirtumas -24,90 [95 proc. PI -47,10 - -2,70]) (296). Atsižvelgiant į tai, kad šis metodas yra paremtas tiesiogine kvėpavimo funkcijai būtino motorinio eferento stimuliacija, užtikrinant kvėpavimo veiklą nepaisant centrinio ritmo sutrikimo, toks metodas galėtų būti efektyvus gydant po insulto išsivysčiusią centrinę miego apnėją. Tačiau, kad būtų įrodytas šio metodo efektyvumas insultą patyrusių pacientų populiacijoje, yra reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai.

8. Apibendrinimas

Autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimo po insulto spektras – platus. Išsivysčius ūminiam insultui, gali sutrikti bet kurios organų sistemos veikla.

Eksperimentiniuose insulto modeliuose smegenų išemijos ir kraujosruvos išprovokuojamas autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas gali būti stebimas objektyviai (40, 60, 63, 64, 199, 212, 217, 218). Dėl smegenų išeminio pažeidimo išsivystantis simpatinės nervų sistemos aktyvumo

didėjimas skatina katecholaminų sukeliama miokardo pažeidimą (40), tachikardijos vystymąsi (63, 64), sutrikdo žarnyno imuninių ląstelių funkciją (212, 218), slopina žarnyno motoriką (212) bei didina žarnyno sienelės pralaidumą (218). *Nervus vagus* aktyvumo padidėjimas didina prieširdžių virpėjimo riziką (60), o po SAH išsivysčiusi šio nervo ir enterinės nervų sistemos degeneracija yra susijusi su virškinimo trakto apsauginio sluoksnio nykimu (199).

Remiantis šių tyrimų duomenimis, manoma, kad tokie patys procesai po insulto vyksta ir žmogaus organizme. Tačiau transliacinių tyrimų yra atlikta nedaug (4, 198). O dėl tarprūšinių skirtumų, eksperimentiniuose tyrimuose nustatomi patofiziologiniai mechanizmai gali būti netapatūs žmogaus organizme vykstantiems procesams.

Salos pažeidimai, nagrinėtų tyrimų duomenimis, yra susiję su įvairių organų sistemos funkcijos sutrikimų rizika. Dešinės salos pažeidimai yra susiję su didesne subklinikinio miokardo (26, 32, 35), skilvelių funkcijos sutrikimo (23, 27), disfagijos (156, 160), stresinių opų (185) išsivystymo rizika, o kairės salos pažeidimai – su žarnyno motorikos sutrikimo (204) ir šlapimo susilaikymo (238) rizika. Eksperimentiniuose gyvūnų modeliuose stebima, kad po šios žievės dalies išeminio ar hemoraginio pažeidimo vystosi perdėtas simpatinės nervų sistemos aktyvumas, skatinantis širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimą (40, 63, 64).

Po insulto stebimas autonominės funkcijos sutrikimas turi specifinę dinamiką – būdinga didelė kitų organų sistemos sutrikimų rizika ankstyvojoje fazėje po insulto, kuri vėliau arba laipsniškai mažėja, arba pakinta jos pobūdis. Ūminių širdies kraujagyslių (2, 3, 20, 28) ir kraujavimo iš virškinimo trakto rizika (200) yra ryškiai išaugusi pirmų mėnesių po insulto metu, o vėliau pradeda mažėti. Po insulto išsivystantis šlapimo organų sistemos sutrikimas turi „šoko“ fazę, kurią vėliau pakeičia nevalingas aktyvumas (226, 227, 229).

Ne visos autonominės funkcijos sutrikimo pasekmės yra akivaizdžios. Pacientai nejaučia po insulto išsivystančio stemplės motorikos sutrikimo, tačiau jiems didėja aspiracijos rizika (6, 161, 162). Taip pat pacientai gali nejausti susilaikiusio šlapimo, tačiau tokiu atveju išauga šlapimo takų infekcijų rizika (242).

Dėl autonominės sistemos funkcijos sutrikimo gali išryškėti lėtinių ligų bruožai. Po insulto atsiradęs besimptomis miokardo pažeidimo markerių padidėjimas gali rodyti lėtinę koronarinę širdies ligą (43). ČSK (273) ar centrinės miego apnėjos (5) išsivystymas gali rodyti lėtinį širdies nepakankamumą.

Kai kurie gydymo metodai gali netikti insultą persirgusiems pacientams. Protonų siurblio inhibitoriai didina su insultu susijusios pneumonijos riziką (187), o antimuskarininiai preparatai gali netikti šlapimo pūslės hiperaktyvumo sindromo gydymui dėl sutrikusios šlapimo pūslės ištuštinimo funkcijos (242, 244, 247).

Svarbu paminėti, kad dalis po insulto išsivystančių autonominės nervų sistemos sutrikimų nėra pakankamai išnagrinėti mokslinėje literatūroje. Tyrimų paieškos metu buvo surasti tik 3 stemplės motorikos sutrikimus nagrinėjantys tyrimai, kurie buvo publikuoti per pastaruosius 25 metus (7, 167, 168). Tačiau ir ankstesniuose (6, 161, 162) ir naujuose (7, 167, 168), tyrimuose yra aprašomi kliniškai reikšmingi stemplės peristaltikos pakitimai, susiję su didesne aspiracijos rizika. Taip pat tik nedidelėje dalyje šlapinimosi funkcijos sutrikimą nagrinėjančių tyrimų yra aprašoma, kad daliai šlapimo nelaikymą turinčių pacientų didelis šlapimo tūris susilaiko šlapimo pūslėje (223, 226, 241-244). Šis radinys yra svarbus siekiant parinkti tinkamą medikamentinį gydymą (247, 248), tačiau nėra pakankamai ištirtas insultą patyrusių pacientų populiacijoje.

Taip pat dalis autonominių sutrikimų spektro dėl labai mažo publikuotų tyrimų kiekio nebuvo įtraukta į šią apžvalgą. Nebuvo nagrinėti lytinės funkcijos sutrikimai, išmatų nelaikymas ir neuroendokrininės funkcijos sutrikimai. Paieškos metu nebuvo rasta lytinės funkcijos sutrikimo ir išmatų nelaikymo autonominius aspektus nagrinėjančių tyrimų. Buvo rasti tik pavieniai po insulto išsivystančius neuroendokrininės funkcijos sutrikimus nagrinėjantys tyrimai. Šis publikuotų tyrimų trūkumas rodo akivaizdžią žinių spragą, todėl šios temos turėtų būti nagrinėjamos detaliau.

9. Išvados

Autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas išsivystantis dėl ūminio smegenų kraujotakos sutrikimo gali sunkiai sutrikdyti kitų organų sistemų veiklą ir ūminio insulto metu, ir po insulto. Tiek eksperimentiniai, tiek žmogaus neuroanatominiai tyrimai rodo reikšmingą salos įtaką autonominei funkcijai, ir yra manoma, kad šios žievės srities pažeidimas yra svarbus autonominės funkcijos sutrikimo patofiziologinis veiksnys. Nors yra padaryta daugybė atradimų, paaiškinančių kaip autonominės komplikacijos išsivysto po ūminio smegenų kraujotakos sutrikimo, tačiau dalis komplikacijų grupių nėra pakankamai analizuojamos, o jų mechanizmai nėra supasti. Todėl išlieka tolesnių tyrimų, analizuojančių autonominių komplikacijų patofiziologijos pagrindus, ieškančių terapinių taikinių ir gydymo metodų, poreikis.

9.1. Rekomendacijos

Po insulto pasireiškiantis autonominės funkcijos sutrikimas gali būti labai subtilus, tačiau gali kelti didelį pavojų paciento sveikatai.

1. Lėtiniai širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai gali išryškėti dėl insulto išprovokuojamo simpatinės nervų sistemos aktyvumo padidėjimo. Todėl aptikus net ir besimptomį miokardo pažeidimą ar PV, yra tikslingas detalesnis paciento kardiologinės būklės ištirimas.
2. Maitinimas nazogastriniu zonu neapsaugo nuo aspiracinės pneumonijos. Jei pacientas negali savarankiškai ryti, esant galimybei nazojejuninio maitinimo taikymas yra saugesnis.

3. Pacientams, kuriems pasireiškia šlapimo nelaikymas, kartu gali būti ir didelio liekamojo šlapimo tūrio susilaikymas. Antimuskarininius preparatus reikia skirti atsargiai.
4. Po hemoraginio insulto išsivysčiusi hipokapnija gali bloginti smegenų kraujotaką. Todėl yra tikslinga stebėti ne vien saturacija, bet ir PaCO₂.

10. Literatūros sąrašas

1. Feigin VL, Abate MD, Abate YH, ElHafeez SA, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2024 Oct 1; 23(10):973–1003. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(24\)00369-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(24)00369-7/fulltext)
2. Sposato LA, Lam M, Allen B, Richard L, Shariff SZ, Saposnik G. First-ever ischemic stroke and increased risk of incident heart disease in older adults. *Neurology* [Internet]. 2020 Apr 14;94(15):e1559–70. Available from: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0000000000009234>
3. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S. Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2007 Aug;38(8):2295–302. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.106.471813>
4. Wang H, Zhang M, Li J, Liang J, Yang M, Xia G, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate. *Journal of Neuroinflammation* [Internet]. 2022 Apr 4 <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02435-9>
5. Plomaritis P, Theodorou A, Lourentzos K, Stefanou MI, Palaodimou L, Papagiannopoulou G, et al. Sleep-Disordered Breathing in Acute Stroke: A Single-Center, Prospective, Longitudinal Study. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023 Jan ;12(3):986. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/986>
6. Lucas CE, Yu P, Vlahos A, Ledgerwood AM. Lower Esophageal Sphincter Dysfunction Often Precludes Safe Gastric Feeding in Stroke Patients. *Archives of Surgery* [Internet]. 1999 Jan 1 ;134(1):55–8. <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.1.55>
7. Satou Y, Oguro H, Murakami Y, Onoda K, Mitaki S, Hamada C, et al. Gastroesophageal Reflux during Enteral Feeding in Stroke Patients: A 24-hour Esophageal pH-monitoring Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2013 Apr 1 ;22(3):185–9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105230571100200X>
8. Fry CH, Fluck A, Affley B, Kakar P, Sharma P, Fluck D, et al. Urinary incontinence indicates mortality, disability, and infections in hospitalised stroke patients. *BJU International* [Internet]. 2024 ;133(5):604–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.16320>
9. Buckley BJR, Harrison SL, Hill A, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Stroke-Heart Syndrome: Incidence and Clinical Outcomes of Cardiac Complications Following Stroke. *Stroke* [Internet]. 2022 May ;53(5):1759–63. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.037316>
10. Hoad KL, Jones H, Miller G, Abdul-Rahim AH, Lip GY, Buckley BJ. Stroke-heart syndrome: Incidence and clinical outcomes of cardiac complications following intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal* [Internet]. 2024 Jul 30 ;23969873241264115. Available from: <https://doi.org/10.1177/23969873241264115>
11. Benarroch EE. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1993 Oct ;68(10):988–1001. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619612622721>
12. Smith R, Thayer JF, Khalsa SS, Lane RD. The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. 2017 Apr 1 ;75:274–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976341630673X>
13. Kapoor V, Minson J, Chalmers J. Ventral medulla stimulation increases blood pressure and spinal cord amino acid release. *Neuroreport*. 1992 Jan;3(1):55–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001756-199201000-00014>
14. Ruggiero DA, Mraovitch S, Granata AR, Anwar M, Reis DJ. A role of insular cortex in cardiovascular function. *J of Comparative Neurology* [Internet]. 1987 Mar 8 ;257(2):189–207. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.902570206>
15. Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, Vaquerizo B, Langohr K, Rocamora R. Insular Role in Blood Pressure and Systemic Vascular Resistance Regulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* [Internet]. 2024 Oct ;27(7):1218–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094715923000065>
16. Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, Hachinski V, Endres M. Stroke–heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2018 Dec 1 ;17(12):1109–20. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30336-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(18)30336-3/abstract)

17. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Backs J, Endres M. Stroke–Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2022 Sep 6 ;11(17):e026528. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.122.026528>
18. Wang L, Ma L, Ren C, Zhao W, Ji X, Liu Z, et al. Stroke–heart syndrome: current progress and future outlook. *J Neurol* [Internet]. 2024 Aug 1 ;271(8):4813–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12480-4>
19. Sposato LA, Lam M, Allen B, Shariff SZ, Saposnik G, on behalf of the PARADISE Study Group. First-Ever Ischemic Stroke and Incident Major Adverse Cardiovascular Events in 93 627 Older Women and Men. *Stroke* [Internet]. 2020 Feb ;51(2):387–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.119.028066>
20. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, et al. Serious Cardiac Arrhythmias After Stroke. *Stroke* [Internet]. 2012 Nov ;43(11):2892–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.112.664318>
21. Rincon F, Dhamoon M, Moon Y, Paik MC, Boden-Albala B, Homma S, et al. Stroke Location and Association With Fatal Cardiac Outcomes. *Stroke* [Internet]. 2008 Sep ;39(9):2425–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.107.506055>
22. Rosso M, Ramaswamy S, Mulatu Y, Little JN, Kvantaliani N, Brahmaroutu A, et al. Rising Cardiac Troponin: A Prognostic Biomarker for Mortality After Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2024 Feb 20 ;13(4):e032922. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.123.032922>
23. Chung D, Hong S, Lee J, Chung J, Bang OY, Kim G, et al. Topographical Association Between Left Ventricular Strain and Brain Lesions in Patients With Acute Ischemic Stroke and Normal Cardiac Function. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2023 Aug ;12(15):e029604. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.123.029604>
24. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke* [Internet]. 2004 Sep ;35(9):2094–8. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000138452.81003.4c>
25. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of Stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death. *Stroke* [Internet]. 1999 Jul ;30(7):1307–11. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.30.7.1307>
26. Krause T, Werner K, Fiebach JB, Villringer K, Piper SK, Haeusler KG, et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex Is related to myocardial injury. *Annals of Neurology* [Internet]. 2017 ;81(4):502–11. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.24906>
27. Winder K, Millar CV, Siedler G, Knott M, Dörfler A, Engel A, et al. Acute right insular ischaemic lesions and poststroke left ventricular dysfunction. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 2023 Aug 25 ;8(4). <https://svn.bmj.com/content/8/4/301>
28. Daniele O, Caravaglios G, Fierro B, Natale E. Stroke and cardiac arrhythmias. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2002 Jan ;11(1):28–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305702000046>
29. Buckley BJR, Harrison SL, Lane DA, Hill A, Lip GYH. Stroke–heart syndrome: mechanisms, risk factors, and adverse cardiovascular events. *European Journal of Preventive Cardiology* [Internet]. 2024 Mar 15 ;31(5):e23–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad211>
30. Ishiguchi H, Huang B, El-Bouri WK, Lip GYH, Abdul-Rahim AH. Stroke-heart syndrome and early mortality in patients with acute ischaemic stroke using hierarchical cluster analysis: An individual patient data pooled analysis from the VISTA database. *Eur Stroke J* [Internet]. 2024 Oct 13 ;23969873241290440. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11556556/>
31. Ishiguchi H, Huang B, El-Bouri WK, Dawson J, Lip GYH, Abdul-Rahim AH, et al. Incidence and Outcomes of Patients With Early Cardiac Complications After Intracerebral Hemorrhage: A Report From VISTA. *Stroke* [Internet]. 2024 Nov ;55(11):2669–76. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.124.048189>
32. Ahn S, Kim Y, Shin C, Lee J, Kim B, Kim Y, et al. Cardiac Vulnerability to Cerebrogenic Stress as a Possible Cause of Troponin Elevation in Stroke. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. ;5(10):e004135. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.004135>
33. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Høilund-Carlsen PF, Mickley H. Frequency and Significance of Troponin T Elevation in Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2007 Jan 1 ;99(1):108–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291490601825X>
34. Darki A, Schneck MJ, Agrawal A, Rupani A, Barron JT. Correlation of Elevated Troponin and Echocardiography in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2013 Oct 1 ;22(7):959–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305711003521>
35. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, Tütüncü S, Haeusler KG, Grittner U, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: Analyses from the TRELAS cohort. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2014 Dec 20 ;177(3):886–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314019731>

36. Cui YX, Ren H, Lee CY, Li SF, Song JX, Gao XG, et al. Characteristics of elevated cardiac troponin I in patients with acute ischemic stroke. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2017 Jun ;14(6):401–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5540872/>
37. Yaghi S, Chang AD, Ricci BA, Jayaraman MV, McTaggart RA, Hemendinger M, et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. *Stroke* [Internet]. 2018 Jan ;49(1):121–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.117.019395>
38. Alkhachroum AM, Miller B, Chami T, Tatsuoka C, Sila C. A troponin study on patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage: Type II myocardial infarction is significantly associated with stroke severity, discharge disposition and mortality. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2019 Jun 1 ;64:83–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096758681831275X>
39. Mehta S, Mehran R, Hassan S, Kaur J, Sule A, Arsene C, et al. Prevalence and Outcomes of Patients With Acute Ischemic Stroke and Concomitant Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Results from the National Inpatient Sample 2016 to 2019). *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2023 Oct 15 ;205:346–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914923007816>
40. Min J, Farooq MU, Greenberg E, Aloka F, Bhatt A, Kassab M, et al. Cardiac Dysfunction After Left Permanent Cerebral Focal Ischemia. *Stroke* [Internet]. 2009 Jul ;40(7):2560–3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.536086>
41. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* [Internet]. 1981 Mar ;12(2):200–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.12.2.200>
42. Stengl H, Ganeshan R, von Rennenberg R, Hellwig S, Herm J, Krause T, et al. Heart rate turbulence in acute ischemic stroke. *European Stroke Journal* [Internet]. 2024 Mar 1 ;9(1):226–34. Available from: <https://doi.org/10.1177/23969873231211166>
43. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin. *Circulation* [Internet]. 2016 Mar 29 ;133(13):1264–71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547>
44. Barbato E, Piscione F, Bartunek J, Galasso G, Cirillo P, De Luca G, et al. Role of β_2 Adrenergic Receptors in Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *Circulation* [Internet]. 2005 Jan 25 ;111(3):288–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000153270.25541.72>
45. Hodgson JM, Cohen MD, Szentpetery S, Thames MD. Effects of regional alpha- and beta-blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans. *Circulation* [Internet]. 1989 Apr ;79(4):797–809. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.79.4.797>
46. Hamdad N, Ming Z, Parent R, Lavallee M. Beta 2-adrenergic dilation of conductance coronary arteries involves flow-dependent NO formation in conscious dogs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 1996 Nov ;271(5):H1926–37. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.1996.271.5.H1926>
47. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation of Coronary Resistance Vessels Is Associated With Exercise-Induced Myocardial Ischemia. *Circulation* [Internet]. 1995 May ;91(9):2345–52. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.91.9.2345>
48. Baumgart D, Haude M, Gorge G, Liu F, Ge J, Große-Eggebrecht C, et al. Augmented α -Adrenergic Constriction of Atherosclerotic Human Coronary Arteries. *Circulation* [Internet]. 1999 Apr 27 ;99(16):2090–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.99.16.2090>
49. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, Fish RD, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* [Internet]. 1992 Apr ;85(4):1390–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.85.4.1390>
50. Mudge GH, Grossman W, Mills RM, Lesch M, Braunwald E. Reflex Increase in Coronary Vascular Resistance in Patients with Ischemic Heart Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1976 Dec 9 ;295(24):1333–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197612092952401>
51. Willeit P, Toell T, Boehme C, Krebs S, Mayer-Suess L, Lang C, et al. STROKE-CARD care to prevent cardiovascular events and improve quality of life after acute ischaemic stroke or TIA: A randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Aug ;25:100476. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537020302200>
52. Iwasaki K, Haraoka K, Hamaguchi T, Imamura T, Kawada S, Ohno M, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in ischemic stroke patients. *Journal of Cardiology* [Internet]. 2015 Jan 1 ;65(1):71–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508714001233>
53. Fridman S, Jimenez-Ruiz A, Vargas-Gonzalez JC, Sposato LA. Differences between Atrial Fibrillation Detected before and after Stroke and TIA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2021 Nov 29 ;51(2):152–7. Available from: <https://doi.org/10.1159/000520101>

54. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* [Internet]. 1990 Sep ;82(3):792–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.82.3.792>
55. Sposato LA, Cipriano LE, Riccio PM, Hachinski V, Saposnik G. Very Short Paroxysms Account for More Than Half of the Cases of Atrial Fibrillation Detected after Stroke and TIA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke* [Internet]. 2015 Aug ;10(6):801–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/ijss.12555>
56. Shah S, Dahal K, Subedi P, Thapa S, Mandal P, Kashyap A, et al. Cardiac complications (arrhythmias and heart failure) in patients with ischemic stroke: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2024 Jun 21 ;103(25):e38619. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/06210/cardiac_complications_arrhythmias_and_heart.45.aspx
57. Seifert F, Kallmünzer B, Gutjahr I, Breuer L, Winder K, Kaschka I, et al. Neuroanatomical correlates of severe cardiac arrhythmias in acute ischemic stroke. *J Neurol* [Internet]. 2015 May 1 ;262(5):1182–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7684-9>
58. Rizos T, Bartsch AJ, Johnson TD, Dittgen F, Nichols TE, Malzahn U, et al. Voxelwise distribution of acute ischemic stroke lesions in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Trigger of arrhythmia or only target of embolism? *PLOS ONE* [Internet]. 2017 May 24 ;12(5):e0177474. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177474>
59. 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. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2013 Nov 1 ;22(8):e486–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305713001821>
60. Liang Y, Wang G, Fan S, Zhang J, He S, Pan G, et al. Brain-to-heart cholinergic synapse-calcium signaling mediates ischemic stroke-induced atrial fibrillation. *Theranostics* [Internet]. 2024 Oct 7 ;14(17):6625–51. Available from: <https://www.thno.org/v14p6625.htm>
61. Krummen DE, Swarup V, Narayan SM. The role of rotors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Feb ;7(2):142–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321066/>
62. Kharbanda RK, Does WFB van der, Staveren LN van, Taverne YJHJ, Bogers AJJC, Groot NMS de. Vagus Nerve Stimulation and Atrial Fibrillation: Revealing the Paradox. *Neuromodulation* [Internet]. 2022 Apr 1 ;25(3):356–65. Available from: [https://www.neuromodulationjournal.org/article/S1094-7159\(22\)00029-0/fulltext](https://www.neuromodulationjournal.org/article/S1094-7159(22)00029-0/fulltext)
63. Marins FR, Limborço-Filho M, Iddings JA, Xavier CH, Biancardi VC, Stern JE, et al. Tachycardia evoked from insular stroke in rats is dependent on glutamatergic neurotransmission in the dorsomedial hypothalamus. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2021 Nov ;28(11):3640–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14987>
64. Marins FR, Limborço-Filho M, D'Abreu BF, Machado de Almeida PW, Gavioli M, Xavier CH, et al. Autonomic and cardiovascular consequences resulting from experimental hemorrhagic stroke in the left or right intermediate insular cortex in rats. *Autonomic Neuroscience* [Internet]. 2020 Sep 1 ;227:102695. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070220301296>
65. Kono Y, Yokota S, Fukushi I, Arima Y, Onimaru H, Okazaki S, et al. Structural and functional connectivity from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medulla as a chronological amplifier of sympathetic outflow. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Aug 7 ;10(1):13325. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70234-4>
66. Mody BP, Raza A, Jacobson J, Iwai S, Frenkel D, Rojas R, et al. Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 Aug ;5(15):305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555980/>
67. Oliveira ÍM de, Silva Júnior EL da, Martins Y de O, Rocha HAL, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Cardiac Autonomic Nervous System Remodeling May Play a Role in Atrial Fibrillation: A Study of the Autonomic Nervous System and Myocardial Receptors. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 Aug 16 ;117:999–1007. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/Mxxpnrb4dc983bxxrMSNTtHq/?format=html&lang=en>
68. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 May 7 ;372(19):1812–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408288>
69. Oral H, Knight BP, Tada H, Özyaydin M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2002 Mar 5 ;105(9):1077–81. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0902.104712>
70. Ma L, Wang B, Fan J, Zhou H, Li J, Li W, et al. Cardiocerebrovascular benefits of early rhythm control in patients with atrial fibrillation detected after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2024 May 16 ;11:1391534. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11137666/>
71. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-

- analysis. *European Heart Journal* [Internet]. 2016 May 21 ;37(20):1591–602. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>
72. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, Horváth-Puhó E, Henderson VW, Ording A, et al. Risk of Stroke in Patients With Heart Failure. *Stroke* [Internet]. 2017 May ;48(5):1161–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/strokeaha.116.016022>
 73. Siedler G, Sommer K, Macha K, Marsch A, Breuer L, Stoll S, et al. Heart Failure in Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2019 Nov ;50(11):3051–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.026139>
 74. Vemmos K, Ntaios G, Savvari P, Vemmou AM, Koroboki E, Manios E, et al. Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. *European Journal of Heart Failure* [Internet]. 2012 ;14(2):211–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1093/eurjhf/hfr172>
 75. Zia Ziabari SM, Fakhrmousavi SA, Nasser Alavi M, Noyani A, Tabari-Khomeiran R, Ghasemi M, et al. Prevalence of Heart Failure in Patients With Ischemic Stroke: A Descriptive Study. *Caspian Journal of Neurological Sciences* [Internet]. 2021 Jul 10 ;7(3):157–62. Available from: <http://cjs.gums.ac.ir/article-1-440-en.html>
 76. Ancona F, Bertoldi LF, Ruggieri F, Cerri M, Magnoni M, Beretta L, et al. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *European Heart Journal* [Internet]. 2016 Oct 1 ;37(37):2830–2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw035>
 77. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: Neurogenic stunned myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 1994 Sep 1 ;24(3):636–40. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109794900086>
 78. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal* [Internet]. 2018 Jun 7 ;39(22):2032–46. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>
 79. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Patients with “Takotsubo” Cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2004 Jul 1 ;45(7):1121–7. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/45/7/1121>
 80. Wittstein IS, Schulman SP, Bivalacqua TJ. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *The new england journal of medicine* [Internet]. 2005;352(6):539–48. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa043046>
 81. Patel U, Desai R, Faisaluddin M, Fong HK, Singh S, Patel S, et al. Prevalence and impact of takotsubo syndrome in hospitalizations for acute ischemic stroke. *Baylor University Medical Center Proceedings* [Internet]. 2022 Mar 4 ;35(2):156–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08998280.2021.1995932>
 82. Jung JM, Kim JG, Kim JB, Cho KH, Yu S, Oh K, et al. Takotsubo-Like Myocardial Dysfunction in Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016 Nov ;47(11):2729–36. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.014304>
 83. Mirmoeeni S, Azari Jafari A, Lacci JV, Seifi A. The Incidence of Takotsubo Cardiomyopathy in Patients with Intracerebral Hemorrhage: A US Nationwide Study. *Neurocrit Care* [Internet]. 2023 Apr 1 ;38(2):288–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01598-w>
 84. Kaculini C, Sy C, Lacci JV, Jafari AA, Mirmoeeni S, Seifi A. The association of Takotsubo cardiomyopathy and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A U.S. nationwide analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [Internet]. 2022 Apr 1 ;215:107211. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846722000920>
 85. Arcari L, N úñez GIJ, Stiermaier T, El -Battrawy Ibrahim, Guerra F, Novo G, et al. Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *JACC* [Internet]. 2022 May 31 ;79(21):2085–93. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.03.366>
 86. Y-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the takotsubo syndrome: A systematic review of the literature to date. *Cardiovascular Revascularization Medicine* [Internet]. 2014 Jan 1 ;15(1):35–42. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553838913001619>
 87. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O’Gara P, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner. *Circulation* [Internet]. 2012 Aug 7 ; <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591>
 88. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine Activates Both Gs and Gi Pathways, but Norepinephrine Activates Only the Gs Pathway through Human β 2-Adrenoceptors Overexpressed in Mouse Heart. *Molecular Pharmacology* [Internet]. 2004 May 1 ;65(5):1313–22. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026895X24064861>
 89. Wang Y, De Arcangelis V, Gao X, Ramani B, Jung Y sook, Xiang Y. Norepinephrine- and Epinephrine-induced Distinct β 2-Adrenoceptor Signaling Is Dictated by GRK2 Phosphorylation in Cardiomyocytes*.

- Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2008 Jan 25 ;283(4):1799–807.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820776118>
90. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* [Internet]. 2003 Feb 1 ;18(1):32–9. <https://doi.org/10.1007/s003800330005>
 91. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MFK, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2007 Jan ;25(1):32–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675706002579>
 92. Wallace JD, Levy LL. Blood Pressure After Stroke. *JAMA* [Internet]. 1981 Nov 13 ;246(19):2177–80. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1981.03320190035023>
 93. Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* [Internet]. 1986 Sep ;17(5):861–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.17.5.861>
 94. Jansen PAF, Schulte BPM, Poels EFJ, Gribnau FWJ. Course of blood pressure after cerebral infarction and transient ischemic attack. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [Internet]. 1987 Jan 1 ;89(4):243–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846787800239>
 95. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, et al. Hypertension in Acute Ischemic Stroke: A Compensatory Mechanism or an Additional Damaging Factor? *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2003 Jan 27 ;163(2):211–6. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.211>
 96. Symon L, Branston NM, Strong AJ. Autoregulation in acute focal ischemia. An experimental study. *Stroke* [Internet]. 1976 Nov ;7(6):547–54. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.7.6.547>
 97. Tulleken CAF, Dieren AV, Mollevanger WJ, Eijck PV. Haemodynamic changes in the cerebral circulation of the cat during occlusion of the middle cerebral artery. *Acta neurochir* [Internet]. 1978 Sep ;43(3–4):183–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01587954>
 98. Hachinski V. Hypertension in Acute Ischemic Strokes. *Archives of Neurology* [Internet]. 1985 Oct 1 ;42(10):1002. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060090084020>
 99. Spence JD, Del Maestro RF. Hypertension in Acute Ischemic Strokes: Treat. *Archives of Neurology* [Internet]. 1985 Oct 1 ;42(10):1000–2. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060090082019>
 100. Wityk RJ. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2007 Oct ;261(1–2):63–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X07003048>
 101. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol* [Internet]. 2016 ;12(2):137. Available from: <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2016.12.2.137>
 102. Regenhardt RW, Das AS, Stapleton CJ, Chandra RV, Rabinov JD, Patel AB, et al. Blood Pressure and Penumbra Sustenance in Stroke from Large Vessel Occlusion. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Jul 3 ;8. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2017.00317/full>
 103. Bath PM, Appleton JP, Krishnan K, Sprigg N. Blood Pressure in Acute Stroke. *Stroke* [Internet]. 2018 Jul ;49(7):1784–90. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/strokeaha.118.021254>
 104. Thakkar P, McGregor A, Barber PA, Paton JFR, Barrett C, McBryde F. Hypertensive Response to Ischemic Stroke in the Normotensive Wistar Rat. *Stroke* [Internet]. 2019 Sep ;50(9):2522–30. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.026459>
 105. Bath PM, Song L, Silva GS, Mistry E, Petersen N, Tsivgoulis G, et al. Blood Pressure Management for Ischemic Stroke in the First 24 Hours. *Stroke* [Internet]. 2022 Apr ;53(4):1074–84. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.036143>
 106. Liebeskind DS. Collaterals in Acute Stroke: Beyond the Clot. *Neuroimaging Clinics of North America* [Internet]. 2005 Aug ;15(3):553–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052514905000626>
 107. Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* [Internet]. 1983 May ;14(3):332–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.14.3.332>
 108. Morita Y, Fukuuchi Y, Koto A, Suzuki N, Isozumi K, Gotoh J, et al. Rapid Changes in Pial Arterial Diameter and Cerebral Blood Flow Caused by Ipsilateral Carotid Artery Occlusion in Rats. *The Keio Journal of Medicine* [Internet]. 1997;46(3):120–7. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm1952/46/3/46_3_120/article
 109. Coyle P, Heistad DD. Development of Collaterals in the Cerebral Circulation. *Journal of Vascular Research* [Internet]. 2008 Sep 23 ;28(1–3):183–9. Available from: <https://doi.org/10.1159/000158860>
 110. Cheripelli BK, Huang X, McVerry F, Muir KW. What is the relationship among penumbra volume, collaterals, and time since onset in the first 6 h after acute ischemic stroke? *International Journal of Stroke* [Internet]. 2016 Apr ;11(3):338–46. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493015620807>

111. Tatelman M. Pathways of Cerebral Collateral Circulation. *Radiology* [Internet]. 1960 Sep ;75(3):349–62. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/75.3.349>
112. Brozici M, van der Zwan A, Hillen B. Anatomy and Functionality of Leptomeningeal Anastomoses. *Stroke* [Internet]. 2003 Nov ;34(11):2750–62. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.STR.0000095791.85737.65>
113. Kinoshita T, Ogawa T, Kado H, Sasaki N, Okudera T. CT angiography in the evaluation of intracranial occlusive disease with collateral circulation. *Clinical Imaging* [Internet]. 2005 Sep ;29(5):303–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899707105000318>
114. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct 10 ;79(6):625–9. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2007.132100>
115. Padmos RM, Terreros NA, Józsa TI, Závodszy G, Marquering HA, Majoie CBLM, et al. Modelling the leptomeningeal collateral circulation during acute ischaemic stroke. *Medical Engineering & Physics* [Internet]. 2021 May 1 ;91:1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453321000266>
116. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, Fischer U, Nedeltchev K, Remonda L, et al. Blood Pressure and Vessel Recanalization in the First Hours After Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2005 Jan 6;36(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000153052.59113.89>
117. Carvalho Dias M, Gabriel D, Saraiva M, Campos D, Requena M, García-Tornel Á, et al. Spontaneous systolic blood pressure drop early after mechanical thrombectomy predicts dramatic neurological recovery in ischaemic stroke patients. *Eur Stroke J* [Internet]. 2020 Dec ;5(4):362–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856584/>
118. Back C, Thiesen KL, Skovgaard K, Edvinsson L, Jensen LT, Larsen VA, et al. RAAS and stress markers in acute ischemic stroke: preliminary findings. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2015 Feb ;131(2):132–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12298>
119. Warren KE, Hood RJ, Walker FR, Spratt NJ. Intracranial pressure is elevated at 24 h post-stroke in mice. *Neuroprotection* [Internet]. 2024 Mar 30 ;02(01):60–4. Available from: <https://mednexus.org/doi/full/10.1002/nep3.36>
120. Hood RJ, Beard DJ, McLeod DD, Murtha LA, Spratt NJ. Intracranial pressure elevation post-stroke: Mechanisms and consequences. *Front Stroke* [Internet]. 2023 Feb 21 ;2. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/stroke/articles/10.3389/fstro.2023.1119120/full>
121. Godoy DA, Núñez-Patiño RA, Zorrilla-Vaca A, Ziai WC, Hemphill JC. Intracranial Hypertension After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence and Mortality Rate. *Neurocrit Care* [Internet]. 2019 Aug 1 ;31(1):176–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0658-x>
122. Schmidt EA, Despas F, Pavy-Le Traon A, Czosnyka Z, Pickard JD, Rahmouni K, et al. Intracranial Pressure Is a Determinant of Sympathetic Activity. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Feb 8 ;9. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2018.00011/full>
123. Marina N, Christie IN, Korsak A, Doronin M, Brazhe A, Hosford PS, et al. Astrocytes monitor cerebral perfusion and control systemic circulation to maintain brain blood flow. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Jan 9 ;11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13956-y>
124. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral haemorrhage: low blood pressure and early neurological deterioration. *Br J Neurosurg*. 2010 Aug;24(4):410–4. Available from: <https://doi.org/10.3109/02688691003746282>
125. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood Pressure Management in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2004 Jun ;35(6):1364–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.0000128795.38283.4b>
126. Leasure AC, Qureshi AI, Murthy SB, Kamel H, Goldstein JN, Woo D, et al. Association of Intensive Blood Pressure Reduction With Risk of Hematoma Expansion in Patients With Deep Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology* [Internet]. 2019 Aug 1 ;76(8):949–55. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1141>
127. Rodriguez-Luna D, Pancorbo O, Llull L, Silva Y, Prats-Sanchez L, Muchada M, et al. Effects of Achieving Rapid, Intensive, and Sustained Blood Pressure Reduction in Intracerebral Hemorrhage Expansion and Functional Outcome. *Neurology* [Internet]. 2024 May 14 ;102(9):e209244. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000209244>
128. Wang CY, Lai SZ, Kang BC, Lin YZ, Cao CJ, Huang XB, et al. Association of pulse pressure with hematoma expansion in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Front Neurol* [Internet]. 2024 May 15 ;15. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1374198/full>
129. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, et al. Postthrombolysis Blood Pressure Elevation Is Associated With Hemorrhagic Transformation. *Stroke* [Internet]. 2010 Jan ;41(1):72–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.109.563767>

130. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL, Melkas S, Sairanen T, Sibolt G, et al. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Euro J of Neurology* [Internet]. 2016 Dec ;23(12):1757–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13118>
131. Mulder MJHL, Ergezen S, Lingsma HF, Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. Baseline Blood Pressure Effect on the Benefit and Safety of Intra-Arterial Treatment in MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). *Stroke* [Internet]. 2017 Jul ;48(7):1869–76. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.116.016225>
132. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen N, et al. Blood Pressure and Outcome After Mechanical Thrombectomy With Successful Revascularization. *Stroke* [Internet]. 2019 Sep ;50(9):2448–54. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.024687>
133. Nassar MH, Elrefaey AF, Abbas KM, Mohamed ES, Ragab OA. Analysis of predictors of hemorrhagic transformation after reperfusion therapy with recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke: a single-center experience. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* [Internet]. 2024 Sep 11 ;60(1):105. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41983-024-00885-x>
134. Fischer U, Cooney MT, Bull LM, Silver LE, Chalmers J, Anderson CS, et al. Acute post-stroke blood pressure relative to premorbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: a population-based study. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2014 Apr ;13(4):374–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214700316>
135. Altmann M, Thommessen B, Rønning OM, Reichenbach AS, Fure B. Blood pressure differences between patients with lacunar and nonlacunar infarcts. *Brain Behav* [Internet]. 2015 Aug ;5(8):e00353. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559017/>
136. Martins AI, Sargento-Freitas J, Silva F, Jesus-Ribeiro J, Correia I, Gomes JP, et al. Recanalization Modulates Association Between Blood Pressure and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016 Jun ;47(6):1571–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.115.012544>
137. Bangalore S, Schwamm L, Smith EE, Hellkamp AS, Suter RE, Xian Y, et al. Blood pressure and in-hospital outcomes in patients presenting with ischaemic stroke. *European Heart Journal* [Internet]. 2017 Oct 1 ;38(37):2827–35. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx330>
138. Maier B, Gory B, Taylor G, Labreuche J, Blanc R, Obadia M, et al. Mortality and Disability According to Baseline Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Thrombectomy: A Collaborative Pooled Analysis. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2017 Oct 11 ;6(10):e006484. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.117.006484>
139. Zhu Y, Wu M, Wang H, Zheng Y, Zhang S, Wang X, et al. Daily blood pressure variability in relation to neurological functional outcomes after acute ischemic stroke. *Front Neurol* [Internet]. 2023 Jan 9 ;13. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.958166/full>
140. Hu M, Zhu Y, Chen Z, Li W, Li L, Li Y, et al. Relationship between mean blood pressure during hospitalization and clinical outcome after acute ischemic stroke. *BMC Neurology* [Internet]. 2023 Apr 20 ;23(1):156. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03209-3>
141. Nam HS, Kim YD, Heo J, Lee H, Jung JW, Choi JK, et al. Intensive vs Conventional Blood Pressure Lowering After Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: The OPTIMAL-BP Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2023 Sep 5 ;330(9):832–42. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14590>
142. Kim KH, Yun J, Jung JW, Kim YD, Heo J, Lee H, et al. Intensive blood pressure lowering in acute stroke with intracranial stenosis post-thrombectomy: A secondary analysis of the OPTIMAL-BP trial. *International Journal of Stroke* [Internet]. 2025 Mar ;20(3):328–37. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17474930241305315>
143. Chang JY, Park JY, Song JY, Yoo JS, Lee KB, Jung JW, et al. Mediation of Time-Related Blood Pressure Variability on Intensive Blood Pressure Lowering and Functional Outcomes Post Endovascular Therapy: A Post Hoc Analysis of the OPTIMAL-BP Trial. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2025 Apr 15 ;14(8):e039723. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039723>
144. Wei Y, Xie X, Pan Y, Wang M, Wang A, Liu D, et al. Early vs Delayed Antihypertensive Treatment in Acute Single Subcortical Infarction: A Secondary Analysis of the CATIS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* [Internet]. 2024 Aug 30 ;7(8):e2430820. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.30820>
145. Tian G, Ji Z, Lin Z, Pan S, Yin J. Cerebral autoregulation is heterogeneous in different stroke mechanism of ischemic stroke caused by intracranial atherosclerotic stenosis. *Brain Behav* [Internet]. 2020 Oct 23 ;11(1):e01907. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821627/>
146. Xie X, Zhong C, Liu X, Pan Y, Wang A, Wei Y, et al. Early Versus Delayed Antihypertensive Treatment After Acute Ischemic Stroke by Hypertension History. *Stroke* [Internet]. 2025 Mar ;56(3):631–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.124.049242>

147. Petersen NH, Silverman A, Wang A, Strander S, Kodali S, Matouk C, et al. Association of Personalized Blood Pressure Targets With Hemorrhagic Transformation and Functional Outcome After Endovascular Stroke Therapy. *JAMA Neurology* [Internet]. 2019 Oct 1 ;76(10):1256–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2120>
148. Petersen NH, Silverman A, Strander SM, Kodali S, Wang A, Sansing LH, et al. Fixed Compared With Autoregulation-Oriented Blood Pressure Thresholds After Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2020 Mar ;51(3):914–21. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.119.026596>
149. Jean A. Brain Stem Control of Swallowing: Neuronal Network and Cellular Mechanisms. *Physiological Reviews* [Internet]. 2001 Apr 1 ;81(2):929–69. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.2001.81.2.929>
150. Pitts T, Iccaman KE. Deglutition and the Regulation of the Swallow Motor Pattern. *Physiology* [Internet]. 2023 Jan <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00005.2021>
151. Yamamoto R, Sugiyama Y, Hashimoto K, Kinoshita S, Takemura A, Fuse S, et al. Firing characteristics of swallowing interneurons in the dorsal medulla during physiologically induced swallowing in perfused brainstem preparation in rats. *Neuroscience Research* [Internet]. 2022 Apr ;177:64–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168010221002406>
152. Leopold NA, Daniels SK. Supranuclear Control of Swallowing. *Dysphagia* [Internet]. 2010 Sep 1 ;25(3):250–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00455-009-9249-5>
153. Song W, Wu M, Wang H, Pang R, Zhu L. Prevalence, risk factors, and outcomes of dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2024 Jul 17 ;15. <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1403610/full>
154. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien LC, Jen HJ, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022 May 13 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9103417/>
155. Gu H, Ren D. Prevalence and Risk Factors of Poststroke Dysphagia: A Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2024 Apr 20 <https://doi.org/10.1159/000538218>
156. Wilmskoetter J, Bonilha L, Martin-Harris B, Elm JJ, Horn J, Bonilha HS. Mapping acute lesion locations to physiological swallow impairments after stroke. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2019 Jan 1 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221315821930035X>
157. Kim YK, Cha JH, Lee KY. Comparison of Dysphagia Between Infratentorial and Supratentorial Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2019 Apr ;43(2):149–55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6509573/>
158. Qiao J, Wu Z min, Ye Q ping, Dai M, Dai Y, He Z tong, et al. Characteristics of dysphagia among different lesion sites of stroke: A retrospective study. *Front Neurosci* [Internet]. 2022 Aug 24 ;16. <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.944688/full>
159. Yang H, Yi Y, Han Y, Kim HJ. Characteristics of Cricopharyngeal Dysphagia After Ischemic Stroke. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2018 Apr 30 ;42(2):204–12. <http://www.e-arm.org/journal/view.php?doi=10.5535/arm.2018.42.2.204>
160. Hess F, Foerch C, Keil F, Seiler A, Lapa S. Association of Lesion Pattern and Dysphagia in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2021 Sep <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.032615>
161. Micklefield G, Jørgensen E, Blaeser I, Jörg J, Köbberling J. Motilitätsstörungen der Speiseröhre bei Patienten mit apoplektischem Insult während der akuten Krankheitsphase. *Med Klin* [Internet]. 1999 May 1 ;94(5):245–50. <https://doi.org/10.1007/BF03045048>
162. Aithal GP, Nylander D, Dwarakanath AD, Tanner AR. Subclinical Esophageal Peristaltic Dysfunction During the Early Phase Following a Stroke. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1999 Feb 1 ;44(2):274–8. <https://doi.org/10.1023/A:1026690030900>
163. Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, Zheng WH, Mittal RK. A Unique Longitudinal Muscle Contraction Pattern Associated With Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May 1 ;134(5):1322–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508508002825>
164. Ling C, Hu X, Chen C, Luo L, Cai M, Liang C, et al. Comparison of nutritional effectiveness and complication rate between early nasojunal and nasogastric tube feeding in patients with an intracerebral hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2022 Sep <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586822002958>
165. Wang S, Zeng X, Zhang Q, Li H. Effectiveness of Different Feeding Techniques for Post-stroke Dysphagia: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Intensive Care Res* [Internet]. 2022 Dec 1 ;2(3):108–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s44231-022-00022-3>
166. Khoma O, Burton L, Falk MG, Van Der Wall H, Falk GL. Predictors of reflux aspiration and laryngo-pharyngeal reflux. *Esophagus* [Internet]. 2020 Jul ;17(3):355–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10388-020-00726-9>

167. Silva ACV, Fabio SRC, Dantas RO. A Scintigraphic Study of Oral, Pharyngeal, and Esophageal Transit in Patients with Stroke. Dysphagia [Internet]. 2008 Jun 1 ;23(2):165–71. <https://doi.org/10.1007/s00455-007-9117-0>
168. Miles A, Bennett K, Allen J. Esophageal Transit Times Vary with Underlying Comorbid Disease. Otolaryngol-head neck surg [Internet]. 2019 Nov ;161(5):829–34. <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0194599819874342>
169. Chang CS, Chen HJ, Liao CH. Patients with Cerebral Stroke Have an Increased Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Population-Based Cohort Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet]. 2018 May 1 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305717306638>
170. Song J, Chen W, Ye W. Stroke and the risk of gastrointestinal disorders: A Mendelian randomization study. Front Neurol [Internet]. 2023 Feb 21 ;14:1131250. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9989308/>
171. Meng D, Zhang X, Yu W, Yin G, Chen S, Liu H, et al. Association between gastroesophageal reflux disease and stroke: a bidirectional Mendelian randomization study. Front Neurol [Internet]. 2024 Jan 23 ;14:1295051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10844487/>
172. Ronkainen J, Aro ,Pertti, Storskrubb ,Tom, Johansson ,Sven-Erik, Lind ,Tore, Bolling-Sternevald ,Elisabeth, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report. Scandinavian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2005 Feb 1 ;40(3):275–85. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365520510011579>
173. Dong R, Zhang Q, Peng H. Gastroesophageal reflux disease and the risk of respiratory diseases: a Mendelian randomization study. Journal of Translational Medicine [Internet]. 2024 Jan 16 ;22(1):60. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04786-0>
174. Du W, Zhao X, Wang Y, Pan Y, Liu G, Wang A, et al. Gastrointestinal bleeding during acute ischaemic stroke hospitalisation increases the risk of stroke recurrence. Stroke Vasc Neurol [Internet]. 2020 Jun 30 ;5(2). Available from: <https://svn.bmj.com/content/5/2/116>
175. Rumalla K, Mittal MK. Gastrointestinal Bleeding in Acute Ischemic Stroke: A Population-Based Analysis of Hospitalizations in the United States. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases [Internet]. 2016 Jul ;25(7):1728–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105230571600197X>
176. O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, Saposnik G, Eikelboom JW, Oczkowski W, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. Neurology [Internet]. 2008 Aug 26 ;71(9):650–5. Available from: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000319689.48946.25>
177. Ali D, Barra ME, Blunck J, Brophy GM, Brown CS, Caylor M, et al. Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Observational Study. Neurocrit Care [Internet]. 2021 Aug ;35(1):39–45. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12028-020-01137-5>
178. Wang SP, Huang YH. Gastrointestinal Hemorrhage after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Single-Center Cohort Study. Sci Rep [Internet]. 2017 Oct 19 ;7:13557. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648848/>
179. Qiu W, Liu C, Ye J, Wang G, Yang F, Pan Z, et al. Age-to-Glasgow Coma Scale score ratio predicts gastrointestinal bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. Front Neurol [Internet]. 2023 Feb 13 ;14. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1034865/full>
180. Liu S, Wang Y, Gao B, Peng J. A Nomogram for Individualized Prediction of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2022 Feb 9 ;18:221–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8843804/>
181. Ji R, Shen H, Pan Y, Wang P, Liu G, Wang Y, et al. Risk score to predict gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. BMC Gastroenterology [Internet]. 2014 Jul 25 ;14(1):130. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-130>
182. Fu J. Factors affecting the occurrence of gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke patients. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Jul 12 ;98(28):e16312. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6641696/>
183. Gu Q, Zhu C, Huang J. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with intracerebral hemorrhage: A propensity score matching analysis. Journal of Clinical Neuroscience [Internet]. 2024 Sep 1 ;127:110772. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586824003114>
184. Zhang H, Dai W, Kong W, Duan Z, Yun Z, Zhou S, et al. Effect of Gastrointestinal Hemorrhage on Outcome After Endovascular Treatment in Acute Basilar Artery Occlusion. Front Neurol [Internet]. 2022 Apr 28 ;13. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.809209/full>
185. Ding P, Chen G, Yang Y, Zhang T, Li W, Yang L, et al. Ischemic insular damage and stress ulcer in patients of acute ischemic stroke. Brain and Behavior [Internet]. 2024 ;14(5):e3529. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.3529>

186. MacLaren R, Dionne JC, Granholm A, Alhazzani W, Szumita PM, Olsen K, et al. Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists Guideline for the Prevention of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Adults. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2024 Aug ;52(8):e421. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2024/08000/society_of_critical_care_medicine_and_american.22.aspx
187. Marchina S, Doros G, Modak J, Helenius J, Aycock DM, Kumar S. Acid-suppressive medications and risk of pneumonia in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2019 May 15 ;400:122–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X19301121>
188. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* [Internet]. 2016 May ;65(5):740–8. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-310376>
189. Mishihiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, et al. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2018 ;33(5):1059–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.14040>
190. Fang L, Zhong W, Gong X, Chen Z, Chen Y, Yan S, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Prophylaxis on Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke in China: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Nov 22 ;11(23):6881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9740641/>
191. Arai N, Nakamizo T, Ihara H, Koide T, Nakamura A, Tabuse M, et al. Histamine H2-Blocker and Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Pneumonia in Acute Stroke: A Retrospective Analysis on Susceptible Patients. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jan 13 ;12(1):e0169300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234823/>
192. Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Abo M. Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Pneumonia in Patients with Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2016 May 1 ;25(5):1035–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305716000318>
193. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLOS ONE* [Internet]. 2019 May 8 ;14(5):e0216750. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216750>
194. Ho SW, Hsieh MJ, Yang SF, Yeh YT, Wang YH, Yeh CB. Risk of Stroke-Associated Pneumonia With Acid-Suppressive Drugs: A Population-Based Cohort Study. *Medicine* [Internet]. 2015 Jul ;94(29):e1227. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2015/07040/risk_of_stroke_associated_pneumonia_with.41.aspx
195. Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Ago T, et al. Gastrointestinal Bleeding in Acute Ischemic Stroke: Recent Trends from the Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2014 Jul 22 ;4(2):156–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174757/>
196. Kitamura T, Ito K. Acute gastric changes in patients with acute stroke. Part 1: with reference to gastroendoscopic findings. *Stroke* [Internet]. 1976 Sep ;7(5):460–3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.7.5.460>
197. Izumiyama K, Kogure K. Experimental analysis of gastric mucosal blood flow after transient forebrain ischemia. *Res Exp Med* [Internet]. 1990 Dec 1 ;190(1):301–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00000036>
198. Xu K, Gao X, Xia G, Chen M, Zeng N, Wang S, et al. Rapid gut dysbiosis induced by stroke exacerbates brain infarction in turn. *Gut* [Internet]. 2021 Aug ;70(8):1486–94. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-323263>
199. Cakir M, Ahiskalioglu A, Karadeniz E, Aydin MD, Malcok UA, Soyalp C, et al. A new described mechanisms of intestinal glandular atrophy induced by vagal nerve/Auerbach network degeneration following subarachnoid hemorrhage: The first experimental study. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2019 Jan 1 ;59:305–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586818312529>
200. Kim JY, Kim BJ, Kang J, Kim DY, Han MK, Kim SE, et al. Long-Term Incidence of Gastrointestinal Bleeding Following Ischemic Stroke. *J Stroke* [Internet]. 2025 Jan 31 ;27(1):102–12. Available from: <http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2024.00661>
201. Saydam ŞS, Molnar M, Vora P. The global epidemiology of upper and lower gastrointestinal bleeding in general population: A systematic review. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2023 Apr 27 ;15(4):723–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10190726/>
202. Li J, Yuan M, Liu Y, Zhao Y, Wang J, Guo W. Incidence of constipation in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2017 Jun ;96(25):e7225. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/06230/incidence_of_constipation_in_stroke_patients_a.46.aspx

203. Sun Y, Lin Y, Wang J, Xu Z, Bao W, Chen Z, et al. Risk factors for constipation in patients with acute and subacute ischemic stroke: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2022 Dec ;106:91–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586822004246>
204. Han JJ, Lee JE, Song HN, Baek IY, Choi J, Chung JW, et al. Imaging and clinical predictors of acute constipation in patients with acute ischemic stroke. *Front Neurosci* [Internet]. 2023 Sep 13 ;17. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1263693/full>
205. Yi JH, Chun MH, Kim BR, Han EY, Park JY. Bowel Function in Acute Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2011 Jun 30 ;35(3):337–43. Available from: <https://www.e-arm.org/journal/view.php?number=5>
206. Rumalla K, Kumar AS, Mittal MK. Gastrointestinal Bowel Obstruction in Acute Ischemic Stroke: Incidence, Risk Factors, and Outcomes in a U.S. Nationwide Analysis of 3,998,667 Hospitalizations. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2017 Oct 1 ;26(10):2093–101. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305717302021>
207. Yang JX, Han YJ, Yang MM, Gao CH, Cao J. Risk factors and predictors of acute gastrointestinal injury in stroke patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [Internet]. 2023 Feb 1 ;225:107566. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846722004474>
208. Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, et al. Crosstalk between Muscularis Macrophages and Enteric Neurons Regulates Gastrointestinal Motility. *Cell* [Internet]. 2014 Jul 17 ;158(2):300–13. Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(14\)00735-1](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(14)00735-1)
209. Viola MF, Chavero-Pieres M, Modave E, Delfini M, Stakenborg N, Estévez MC, et al. Dedicated macrophages organize and maintain the enteric nervous system. *Nature* [Internet]. 2023 Jun ;618(7966):818–26. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06200-7>
210. Cipriani G, Gibbons SJ, Miller KE, Yang DS, Terhaar ML, Eisenman ST, et al. Change in Populations of Macrophages Promotes Development of Delayed Gastric Emptying in Mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jun 1 ;154(8):2122–2136.e12. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)30244-0/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)30244-0/fulltext)
211. Wehner S, Behrendt FF, Lyutenski BN, Lysson M, Bauer AJ, Hirner A, et al. Inhibition of macrophage function prevents intestinal inflammation and postoperative ileus in rodents. *Gut* [Internet]. 2007 Feb 1 ;56(2):176–85. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2005.089615>
212. Kumar KP, Wilson JL, Nguyen H, McKay LD, Wen SW, Sepehrizadeh T, et al. Stroke Alters the Function of Enteric Neurons to Impair Smooth Muscle Relaxation and Dysregulates Gut Transit. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2024 Feb 6 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.123.033279>
213. Dickson EJ, Heredia DJ, McCann CJ, Hennig GW, Smith TK. The mechanisms underlying the generation of the colonic migrating motor complex in both wild-type and nNOS knockout mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [Internet]. 2010 Feb ;298(2):G222–32. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00399.2009>
214. Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2016 Jul 13 ;36(28):7428–40. Available from: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016>
215. Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lénárt N, Martinecz B, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2016 Oct 1 ;57:10–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159116300940>
216. Chang Y, Woo HG, Jeong JH, Kim GH, Park KD, Song TJ. Microbiota dysbiosis and functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021 May 26 ;11(1):10977. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90463-5>
217. Ye D, Hu Y, Zhu N, Gu W, Long G, Tao E, et al. Exploratory Investigation of Intestinal Structure and Function after Stroke in Mice. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2021 ;2021(1):1315797. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2021/1315797>
218. Wang H, Li J, Wu G, Lin X, Chen J, Liang J, et al. Activated sympathetic nerve post stroke downregulates Toll-like receptor 5 and disrupts the gut mucosal barrier. *CR Med* [Internet]. 2024 Oct 15 ;5(10). Available from: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791\(24\)00484-1](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791(24)00484-1)
219. Zheng Q, Chen Y, Zhai Y, Meng L, Liu H, Tian H, et al. Gut Dysbiosis Is Associated With the Severity of Cryptogenic Stroke and Enhanced Systemic Inflammatory Response. *Front Immunol* [Internet]. 2022 May 6 ;13. Available from: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.836820/full>
220. Stewart V. Regulation of nitrate and nitrite reductase synthesis in enterobacteria. *Antonie van Leeuwenhoek* [Internet]. 1994 Mar 1 ;66(1):37–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00871631>
221. Akkoç Y, Bardak AN, Ersöz M, Yılmaz B, Yıldız N, Erhan B, et al. Post-stroke lower urinary system dysfunction and its relation with functional and mental status: a multicenter cross-sectional study. *Topics in Stroke Rehabilitation* [Internet]. 2019 Feb 17 ;26(2):136–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10749357.2018.1555389>

222. Cruz E, Wells Y, Miller C, Lannin NA, Cloud GC. Incidence of and risk factors for new-onset urinary and fecal incontinence after acute stroke. *Continence* [Internet]. 2024 Mar 1 ;9:101067. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772973723009256>
223. Burney TL, Senapti M, Desai S, Choudhary ST, Badlani GH. Acute Cerebrovascular Accident and Lower Urinary Tract Dysfunction: A Prospective Correlation of the Site of Brain Injury with Urodynamic Findings. *The Journal of Urology* [Internet]. 1996 Nov 1 ;156(5):1748–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534701654983>
224. Chiu TH, Chen YC, Wu MN, Juan YS, Lin YH, Chen HW. Risk factors for urinary retention requiring catheterization after ischemic middle cerebral artery stroke. *Urological Science* [Internet]. 2024 Sep ;35(3):134. Available from: https://journals.lww.com/ursc/fulltext/2024/09000/risk_factors_for_urinary_retention_requiring.7.aspx
225. Cho H, Kang T, Chang J, Choi Y, Park M, Choi K, et al. Neuroanatomical correlation of urinary retention in lateral medullary infarction. *Annals of Neurology* [Internet]. 2015 Apr ;77(4):726–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24379>
226. Chou YC, Jiang YH, Harnod T, Kuo HC. Characteristics of Neurogenic Voiding Dysfunction in Cerebellar Stroke: A Cross-Sectional, Retrospective Video Urodynamic Study. *Cerebellum* [Internet]. 2013 Oct 1 ;12(5):601–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0468-9>
227. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 1996 Apr ;137(1):47–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X9500322S>
228. Tonani LL, Bortolini MAT, Santos RGM, Fukujima MM, Castro RA. Correlation between ischemic stroke topography and female urinary incontinence. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2023 Dec ;291:206–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030121152300787X>
229. Maru A. Cystometry and urethral pressure profilometry after cerebral stroke (author's transl). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1980;71:171–83. Available from: https://doi.org/10.5980/jpnjurol1928.71.2_171
230. Barrington FJF. The Effect of Lesions of the Hind- and Mid-Brain on Micturition in the Cat. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* [Internet]. 1925 ;15(1):81–102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/expphysiol.1925.sp000345>
231. Blok BFM, Holstege G. Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neuroscience Letters* [Internet]. 1997 Feb 7 ;222(3):195–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394097133845>
232. Kuipers R, Mouton LJ, Holstege G. Afferent projections to the pontine micturition center in the cat. *Journal of Comparative Neurology* [Internet]. 2006 ;494(1):36–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.20775>
233. Yum KS, Na SJ, Lee KY, Kim J, Oh SH, Kim YD, et al. Pattern of Voiding Dysfunction after Acute Brainstem Infarction. *Eur Neurol* [Internet]. 2013 ;70(5–6):291–6. Available from: <https://karger.com/ENE/article/doi/10.1159/000352040>
234. Prabhakar AT, Ahmed ASI, Nair AV, Mathew V, Aaron S, Sivadasan A, et al. Neural Correlates of Urinary Retention in Lateral Medullary Infarction. *Int Neurourol J* [Internet]. 2019 Sep 30 ;23(3):205–10. Available from: <http://www.einj.org/journal/view.php?doi=10.5213/inj.1836256.128>
235. Lee HS, Choi JG, Shin JH. Urological disturbance and its neuroanatomical correlate in patients with chronic brainstem stroke. *Neurourology and Urodynamics* [Internet]. 2017 ;36(1):136–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.22889>
236. Tang PC, Ruch TC. Localization of brain stem and diencephalic areas controlling the micturation reflex. *J of Comparative Neurology* [Internet]. 1956 Nov ;106(1):213–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.901060108>
237. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 1996 Apr ;137(1):47–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X9500322S>
238. Umemura T, Ohta H, Yokota A, Yarimizu S, Nishizawa S. Urinary Retention Associated with Stroke. *Journal of UOEH*. 2016;38(4):263–9. Available from: <https://doi.org/10.7888/juoeh.38.263>
239. Mihejeva I, Vetra A. Correlation between urinary incontinence and localization of brain lesion and severity of neurological lesion caused by a stroke. *SHS Web of Conferences* [Internet]. 2012 ;2:00020. Available from: <http://www.shs-conferences.org/10.1051/shsconf/20120200020>
240. Rapariz M, Mora AM, Roset M. Impact of overactive bladder symptoms on work activity: The ACTIVHA study. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* [Internet]. 2018 Apr 1 ;42(3):176–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173578618300180>
241. Chiang CH, Chen SF, Kuo HC. Video-urodynamic characteristics of lower urinary tract dysfunctions in patients with chronic brain disorders. *Neurourology and Urodynamics* [Internet]. 2022 ;41(1):255–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.24806>
242. Meng NH, Lo SF, Chou LW, Yang PY, Chang CH, Chou ECL. Incomplete Bladder Emptying in Patients With Stroke: Is Detrusor External Sphincter Dyssynergia a Potential Cause? *Archives of Physical Medicine and*

- Rehabilitation [Internet]. 2010 Jul ;91(7):1105–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999310001607>
243. Natsume O. Detrusor contractility and overactive bladder in patients with cerebrovascular accident. *Int J of Urology* [Internet]. 2008 Jun ;15(6):505–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-2042.2008.02045.x>
 244. Pizzi A, Falsini C, Martini M, Rossetti MA, Verdesca S, Tosto A. Urinary incontinence after ischemic stroke: Clinical and urodynamic studies. *Neurourology and Urodynamics* [Internet]. 2014 ;33(4):420–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.22420>
 245. Son SB, Chung SY, Kang S, Yoon JS. Relation of Urinary Retention and Functional Recovery in Stroke Patients During Rehabilitation Program. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2017 Apr ;41(2):204–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426277/>
 246. Pyo H, Kim BR, Park M, Hong JH, Kim EJ. Effects of Overactive Bladder Symptoms in Stroke Patients' Health Related Quality of Life and Their Performance Scale. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2017 Dec ;41(6):935–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773436/>
 247. Cameron AP, Chung DE, Dielubanza EJ, Enemchukwu E, Ginsberg DA, Helfand BT, et al. The AUA/SUFU Guideline on the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder. *The Journal of Urology* [Internet]. 2024 Jul ; Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000003985>
 248. Tsubouchi K, Arima H, Abe M, Matsuzaki H, Tominaga K, Fujikawa A, et al. Effect of Pharmacotherapy for Overactive Bladder on the Incidence of and Factors Related to Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Urology* [Internet]. 2023 Apr ; Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000003209>
 249. Schestatsky P, Fernandes LNT. Acquired Ondine's curse: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2004 Jun ;62:523–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/Yscmz5hrnZ3RPc6myh7bHyk/?lang=en>
 250. Sivakumar K, Garcha M, Mehta D, Leary MC, Yacoub HA. Central Hypoventilation: A Rare Complication of Wallenberg Syndrome. *Case Rep Neurol Med* [Internet]. 2018 Mar 21 ;2018:4894820. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884277/>
 251. Fiedler E, Gill R. Teaching NeuroImages: Ondine curse syndrome caused by dorsolateral medullary stroke. *Neurology* [Internet]. 2020 Apr 7 ;94(14):e1557–8. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000009219>
 252. Aref H, Roushdy T, Zaki A, El Nahas N. Ondine's curse, a fatal infarction diagnosed by polysomnography and saved by ventilation: a case report. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* [Internet]. 2021 ;57(1):72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196933/>
 253. Lim W, Breitling M, Nugent B, Sinha A, Diaz K, Lim W, et al. A Case of Medullary Infarct Causing Central Alveolar Hypoventilation. *Cureus* [Internet]. 2021 Aug 13 ;13(8). Available from: <https://www.cureus.com/articles/67852-a-case-of-medullary-infarct-causing-central-alveolar-hypoventilation>
 254. O'Sullivan W, Chaudhry F. 613: STROKES CAN KILL WITH A CURSE: A PUZZLING CASE OF CENTRAL HYPOVENTILATION AFTER ISCHEMIC STROKE. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2024 Jan ;52(1):S280. Available from: https://journals.lww.com/ccmj/citation/2024/01001/613_strokes_can_kill_with_a_curse_a_puzzling.561.aspx
 255. Schwarzacher SW, Rüb U, Deller T. Neuroanatomical characteristics of the human pre-Bötzinger complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. *Brain* [Internet]. 2011 Jan ;134(1):24–35. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awq327>
 256. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger Complex: a Brainstem Region that May Generate Respiratory Rhythm in Mammals. *Science* [Internet]. 1991 Nov ;254(5032):726–9. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1683005>
 257. Rybak IA, Molkov YI, Jasinski PE, Shevtsova NA, Smith JC. Rhythmic Bursting in the Pre-Bötzinger Complex: Mechanisms and Models. *Prog Brain Res* [Internet]. 2014 ;209:1–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059190/>
 258. Stornetta RL, Seigny CP, Guyenet PG. Inspiratory augmenting bulbospinal neurons express both glutamatergic and enkephalinergic phenotypes. *Journal of Comparative Neurology* [Internet]. 2003 ;455(1):113–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.10486>
 259. Portillo F, Grélot L, Milano S, Bianchi AL. Brainstem neurons with projecting axons to both phrenic and abdominal motor nuclei: A double fluorescent labeling study in the cat. *Neuroscience Letters* [Internet]. 1994 May ;173(1–2):50–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0304394094901473>
 260. Miller AD, Tan LK, Suzuki I. Control of abdominal and expiratory intercostal muscle activity during vomiting: role of ventral respiratory group expiratory neurons. *Journal of Neurophysiology* [Internet]. 1987 Jun 1 ;57(6):1854–66. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1987.57.6.1854>
 261. Tian GF, Peever JH, Duffin J. Bötzinger-complex, bulbospinal expiratory neurones monosynaptically inhibit ventral-group respiratory neurones in the decerebrate rat. *Experimental Brain Research* [Internet]. 1999 Jan 11 ;124(2):173–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002210050612>

262. Guyenet PG, Mulkey DK, Stornetta RL, Bayliss DA. Regulation of Ventral Surface Chemoreceptors by the Central Respiratory Pattern Generator. *J Neurosci* [Internet]. 2005 Sep 28 ;25(39):8938–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6725580/>
263. Silva JN, Oliveira LM, Souza FC, Moreira TS, Takakura AC. Distinct pathways to the parafacial respiratory group to trigger active expiration in adult rats. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* [Internet]. 2019 Sep ;317(3):L402–13. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00467.2018>
264. Wenninger JM, Pan LG, Klum L, Leekley T, Bastastic J, Hodges MR, et al. Large lesions in the pre-Bötzinger complex area eliminate eupneic respiratory rhythm in awake goats. *Journal of Applied Physiology* [Internet]. 2004 Nov ;97(5):1629–36. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.00953.2003>
265. Heyman A, Birchfield RI, Sieker HO. Effects of bilateral cerebral infarction on respiratory center sensitivity. *Neurology* [Internet]. 1958 Sep ;8(9):694–694. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.8.9.694>
266. Brown HW, Plum F. The neurologic basis of Cheyne-Stokes respiration. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1961 Jun ;30(6):849–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934361901735>
267. 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* [Internet]. 2006 ;21(5–6):340–7. Available from: <https://karger.com/CED/article/doi/10.1159/000091540>
268. Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, García-Eroles L, Montserrat JM, Massons J. Cheyne-Stokes Respiration in Patients with First-Ever Lacunar Stroke. *Sleep Disorders* [Internet]. 2012 ;2012(1):257890. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2012/257890>
269. Kim Y, Kim S, Ryu DR, Lee SY, Im KB. Factors Associated with Cheyne-Stokes Respiration in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol* [Internet]. 2018 Oct ;14(4):542–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172501/>
270. Tobin MJ, Snyder JV. Cheyne-Stokes respiration revisited: Controversies and implications. *Critical Care Medicine* [Internet]. 1984 Oct ;12(10):882. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1984/10000/cheyne_stokes_respiration_revisited_controversies.10.aspx
271. Sands SA, Edwards BA, Kee K, Stuart-Andrews C, Skuza EM, Roebuck T, et al. Control theory prediction of resolved Cheyne–Stokes respiration in heart failure. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 Nov ;48(5):1351–9. Available from: <https://publications.ersnet.org/lookup/doi/10.1183/13993003.00615-2016>
272. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke – Neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* [Internet]. 2008 Nov 1 ;255(11):1687–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0981-9>
273. Nopmaneejumrulers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne-Stokes Respiration in Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 May ;171(9):1048–52. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200411-1591oc>
274. Blackshear JL, Kaplan J, Thompson RC, Safford RE, Atkinson EJ. Nocturnal Dyspnea and Atrial Fibrillation Predict Cheyne-Stokes Respirations in Patients With Congestive Heart Failure. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 1995 Jun 26 ;155(12):1297–302. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430120081010>
275. Jiang K, Gardetto NJ, Tolen JA, Liu SI, Maisel AS. Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Congestive Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* [Internet]. 2007 Aug 1 ;13(6):S186. Available from: [https://onlinejcf.com/article/S1071-9164\(07\)00892-5/fulltext](https://onlinejcf.com/article/S1071-9164(07)00892-5/fulltext)
276. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time Course of Sleep-related Breathing Disorders in First-Ever Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Feb 1 ;161(2):375–80. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.161.2.9903139>
277. Hextrum S, Minhas JS, Liotta EM, Sorond FA, Naidech AM, Maas MB. Hypocapnia, ischemic lesions, and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2020 Nov ;418:117139. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X20304767>
278. Miao Z, Wang H, Cai Z, Lei J, Wan X, Li Y, et al. Spontaneous Hyperventilation Is Common in Patients with Spontaneous Cerebellar Hemorrhage, and Its Severity Is Associated with Outcome. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Sep 22 ;11(19):5564. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9572038/>
279. Williamson CA, Sheehan KM, Tipirneni R, Roark CD, Pandey AS, Thompson BG, et al. The Association Between Spontaneous Hyperventilation, Delayed Cerebral Ischemia, and Poor Neurological Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2015 Dec 1 ;23(3):330–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0138-5>
280. Dietvorst S, Kempen B, De Sloovere V, Corthout N, Meyfroidt G, Depreitere B. The Influence of Different Arterial Carbon Dioxide Levels on the Cerebrovascular Autoregulation Curve in a Porcine Cranial Window Model. *Neurocrit Care* [Internet]. 2025 Apr 11 ; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-025-02250-z>

281. Su R, Zhou J, Zhu N, Chen X, Zhou JX, Li HL. Efficacy and safety of remifentanyl dose titration to correct the spontaneous hyperventilation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: protocol and statistical analysis for a prospective physiological study. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Nov 1;12(11):e064064. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/11/e064064>
282. Liu X, Lam DCL, Chan KPF, Chan HY, Ip MSM, Lau KK. Prevalence and Determinants of Sleep Apnea in Patients with Stroke: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2021 Dec ;30(12):106129. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305721005346>
283. Riglietti A, Fanfulla F, Pagani M, Lucini D, Malacarne M, Manconi M, et al. Obstructive and Central Sleep Apnea in First Ever Ischemic Stroke are Associated with Different Time Course and Autonomic Activation. *NSS* [Internet]. 2021 Jul 16 ;13:1167–78. Available from: <https://www.dovepress.com/obstructive-and-central-sleep-apnea-in-first-ever-ischemic-stroke-are-peer-reviewed-fulltext-article-NSS>
284. Valham F, Moos T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea: A 10-Year Follow-Up. *Circulation* [Internet]. 2008 Aug 26 ;118(9):955–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783290>
285. Estai M, Walsh J, Maddison K, Shepherd K, Hillman D, McArdle N, et al. Sleep-disordered breathing in patients with stroke-induced dysphagia. *Journal of Sleep Research* [Internet]. 2021 ;30(3):e13179. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jsr.13179>
286. Shibasaki K, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Fujii S, Sakai K. Dysarthria plus dysphagia is associated with severe sleep-disordered breathing in patients with acute intracerebral hemorrhage. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2014 ;21(2):344–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.12323>
287. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* [Internet]. 2014 Nov 1 ;146(5):1387–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215524070>
288. Schütz SG, Elisabeth LD, Gibbs R, Shi X, Chervin RD, Kwicklis M, et al. Ten-Year Trends in Sleep-Disordered Breathing After Ischemic Stroke: 2010 to 2019 Data From the BASIC Project. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2022 Feb 15 ;11(4):e024169. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.121.024169>
289. Brown DL, McDermott M, Mowla A, De Lott L, Morgenstern LB, Kerber KA, et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Medicine* [Internet]. 2014 Aug ;15(8):887–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138994571400152X>
290. Manconi M, Zavalko I, Cereda C, Pisarenco I, Ott S, Fulda S, et al. Longitudinal Polysomnographic Assessment from Acute to Subacute Phase in Infratentorial versus Supratentorial Stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 ;37(2):85–93. Available from: <https://karger.com/CED/article/doi/10.1159/000356323>
291. Sacchetti ML, Mascio MTD, Fiorelli M, Marca GD, Losurdo A, Russo G, et al. MRI and polysomnographic findings of patients affected by post-stroke sleep apnea. *Health* [Internet]. 2013 Aug 12 ;5(8):49–56. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=35856>
292. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Oct ;160(4):1101–6. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.160.4.9903020>
293. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O’Meeghan T, Weatherall M, et al. Sleep-Disordered Breathing Occurs Frequently in Stable Outpatients With Congestive Heart Failure. *Chest* [Internet]. 2005 Oct 1 ;128(4):2116–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215526111>
294. Brill AK, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott SR, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology* [Internet]. 2018 Apr 3 ;90(14). Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005262>
295. Suusgaard J, West AS, Ponsaing LB, Iversen HK, Rauen K, Jennum PJ. Stroke recurrence and all-cause mortality in CPAP-treated sleep-disordered-breathing patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2025 Feb 1 ;34(2):108204. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305724006475>
296. Iftikhar IH, Khayat RN. Central sleep apnea treatment in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Sleep Breath* [Internet]. 2022 Sep 1 ;26(3):1227–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02512-y>
297. Duss SB, Brill AK, Baillieul S, Horvath T, Zubler F, Flügel D, et al. Effect of early sleep apnoea treatment with adaptive servo-ventilation in acute stroke patients on cerebral lesion evolution and neurological outcomes: study protocol for a multicentre, randomized controlled, rater-blinded, clinical trial (eSATIS: early Sleep Apnoea Treatment in Stroke). *Trials* [Internet]. 2021 Jan 22 ;22:83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820538/>

11. Priedai

Priedas nr.1

Paieškos terminai

Insultui identifikuoti buvo naudojami šie terminai:

„Stroke“, „Lacunar stroke“, „Hemorrhagic stroke“, „Embolic stroke“, „Thrombotic stroke“, „Ischemic stroke“, „Cerebral artery infarction“, „Spontaneous intracerebral hemorrhage“, „Cerebral apoplexy“, „Cerebrovascular accident“, „Subarachnoid hemorrhage“.

Šie terminai buvo derinami su autonominę nervų sistemą identifikuojančiais terminais, naudojant paieškos operatorių AND:

„Autonomic“, „Autonomic dysreflexia“, „Autonomic dysfunction“, „Autonomic nervous system“, „Sympathetic“, „Sympathetic nervous system“, „Parasympathetic“, „Parasympathetic nervous system“, „Adrenergic“, „Cholinergic“, „Sympathoadrenal system“, „Vagus nerve“, „Enteric nervous system“.

Paieška buvo išplėsta kombinuojant insultui identifikuoti skirtus terminus ir simptomatiką bei pažeistus organus identifikuojančius terminus, derinant juos su insultą identifikuojančiais terminais, naudojant paieškos operatorių AND, tokius kaip:

„Siallorhea“, „Xerostomia“, „Salivary glands“, „Salivary secretion“, „Dysphagia“, „Esophagus“, „Peristalsis“, „esophageal dysfunction“, „Lower esophageal sphincter dysfunction“, „Lower esophageal sphincter“, „Stomach“, „Gastric stasis“, „Gastric dysmotility“, „Achalasia“, „Intestinal transit“, „Intestines“, „Small intestine“, „Large intestine“, „Intestinal motility“, „Intestinal dysmotility“, „Constipation“, „Dysbiosis“, „Stress ulcer“, „Cushing’s ulcer“, „Gastrointestinal bleeding“, „Breathing“, „Respiration“, „Breathing rhythm“, „Respiratory rhythm“, „Hyperventilation“, „Hypoxia“, „Sleep apnea“, „Sleep disordered breathing“, „Cheyne-Stokes breathing“, „Cheyne-stokes respiration“, „Pulmonary“, „Ventilation“, „Heart“, „Tachycardia“, „Arrhythmia“, „Heart failure“, „ventricular dysfunction“, „Takotsubo syndrome“, „Takotsubo cardiomyopathy“, „Myocardial infarction“, „Myocardial injury“, „Myocardial ischemia“, „Atrial fibrillation“, „Sudden death“, „Sudden cardiac death“, „Urinary retention“, „Urinary incontinence“, „Urgency incontinence“, „Overactive bladder“, „Urodynamic“, „Bladder“, „Urination“, „Fecal incontinence“, „Incontinence“, „Sexual dysfunction“, „Erectile dysfunction“, „Anorgasmia“, „Hypertension“, „Acute hypertensive response“, „Blood pressure“, „Systolic blood pressure“, „Diastolic blood pressure“, „Orthostatic hypotension“, „Adrenal“, „Catecholamine“, „Epinephrine“, „Norepinephrine“.

Dėl kai kuriose potėmėse randamo didelio kiekio nesusijusių straipsnių, naudojant paieškos operatorių NOT:

„Sjögren’s syndrome“, „Obstructive sleep apnea“, „Traumatic brain injury“, „Stroke volume“, „Heat stroke“.

Taip pat buvo naudoti Didžiosios Britanijos anglų kalbos rašybos šių terminų variantai, pavyzdžiui, *ischaemic*, *haemorrhagic*, *haemorrhage*.