

卒中后脑 - 心相互作用

唐于广*, 谢宗义#

重庆医科大学附属第二医院神经外科, 重庆

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月26日

摘要

神经心脏病学是一个新兴的专业领域, 致力于研究和解决大脑和心脏之间的相互作用, 其重点在于探究心脏损伤对大脑的影响以及脑损伤对心脏的影响。据统计, 大多数卒中后死亡归因于神经系统损伤, 而心血管并发症则是卒中后死亡的次要原因。临床和实验研究的累积证据表明脑损伤与心功能障碍之间存在因果关系。因此, 我们需要确定心功能不全是否由中风引发的, 还是一个独立的并发症, 或者说是中风的根本原因。中风引起的心脏损伤可能导致死亡或潜在的终身心脏问题, 例如心力衰竭, 也可能是轻度和可恢复的损伤, 例如神经源性应激性心肌病和Takotsubo心肌病。卒中后脑损伤的位置和偏侧化在脑 - 心相互作用中发挥着重要作用; 心脏并发症的临床生物标志物和表现; 以及可能的机制, 如下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴、儿茶酚胺激增、交感神经和副交感神经调节、肠道微生物组、免疫应答和全身炎症等, 也是研究的焦点。本文综述了卒中后脑 - 心相互作用的重要内容。

关键词

脑损伤, 脑缺血, 心力衰竭, 炎症, 卒中

Interactions between Brain and Heart after Stroke

Yuguang Tang*, Zongyi Xie#

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 26th, 2024

Abstract

Neurocardiology is an emerging specialty that studies and addresses the interactions between the

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 唐于广, 谢宗义. 卒中后脑-心相互作用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2092-2098.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441267

brain and the heart, with a focus on exploring the effects of cardiac injury on the brain and the effects of neurological damage on the heart. Statistically, neurological damage stands as the leading cause of post-stroke mortality, while cardiovascular complications emerge as a significant secondary contributor. Cumulative evidence from clinical and experimental studies suggests a causal relationship between brain injury and cardiac dysfunction. Therefore, we need to determine whether cardiac dysfunction is caused by stroke, or whether it is an independent complication, or the underlying cause of stroke. Heart injury caused by stroke can lead to death or potentially lifelong heart problems, such as heart failure, or it can be milder and reversible conditions, such as neurogenic stress cardiomyopathy and Takotsubo cardiomyopathy. The location and lateralization of post-stroke brain damage play important roles in brain-heart interactions, alongside clinical biomarkers and manifestations of cardiac complications, along with potential mechanisms such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, catecholamine surge, regulation by the sympathetic and parasympathetic nervous systems, gut microbiota, immune response, and systemic inflammation. This review focuses on exploring the interactions between the brain and the heart following a stroke.

Keywords

Brain Injury, Cerebral Ischemia, Heart Failure, Inflammation, Stroke

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心脏损伤在患有脑血管疾病的患者中非常常见。1947年, Byer 等人首次报告了脑血管疾病可能导致心肌损伤和心律失常[1]。随着对脑心相互关系的认识不断深化, 这一领域现在被称为神经心脏病学[2]。通常情况下, 各种类型的中风(包括缺血性中风、脑出血和蛛网膜下腔出血)可能会触发神经血管解耦联, 破坏脑的自主调节功能, 从而使得脑灌注直接依赖于心脏的功能[3]。心肌损伤、缺血性心电图改变和心律失常在急性卒中患者中常见, 即使在没有原发性心脏病的情况下也是如此, 这表明了这些心电图异常可能与中枢神经系统相关[4] [5] [6]。目前, 脑 - 心相互作用在卒中后心脏并发症方面备受关注, 关键是要明确患者心功能不全是由卒中所致, 还是一种无关的并发症, 抑或是卒中的根本原因。因此, 深入挖掘脑 - 心相互作用的机制成立是一个重要的问题。

2. 脑卒中后脑 - 心相互作用的机制

2.1. 脑卒中后下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA)、儿茶酚胺峰与交感和副交感神经调节

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA)是身体激素的主要调节系统, 涵盖情绪、压力、身体活动状态和新陈代谢等多个方面[7] [8]。在 HPA 轴中, 下丘脑室旁核是关键调节中心, 尤其在应激状态下会被激活。脑卒中引起的脑组织损伤可能会异常激活 HPA 轴, 导致皮质醇和肾上腺素等应激激素的释放, 血清皮质醇水平与中风严重程度和死亡率相关。下丘脑室旁核也可以直接连接到延髓腹外侧, 整合心脏信息、压力感受器信号和来自高级脑区的输入, 向心脏传递交感神经冲动, 同时激活下丘脑也可能触发交感神经系统输出, 引发心电图异常、心率失常和心肌缺血坏死。

HPA 轴激活可能导致儿茶酚胺显著增加, 而“儿茶酚胺激增假说”被广泛接受为目前的脑-心相互作用机制之一。儿茶酚胺作为关键神经递质, 增强心肌收缩力和心率, 其过度增加可能对心脏产生作用, 可能导致心脏肥厚或心肌缺血, 进而改变心血管功能并造成心脏损伤[9] [10] [11]。

此外, 在脑卒中后的脑-心相互作用中, 交感和副交感神经调节也发挥着关键作用。岛叶皮层被认为是中枢自主神经网络的重要组成部分。研究显示, 右半球主要控制交感神经活动, 而左半球主要控制副交感神经活动[12]。因此, 右侧岛叶病变可能导致交感神经张力降低, 导致副交感神经超活跃。与其他脑区病变相比, 右脑岛损伤与较高的死亡率相关, 而左半球脑梗死则与较低的心律失常率、心脏不良事件风险增加、长期死亡率增加和心壁运动减弱有关。过度活跃的交感神经系统可能导致心脏负荷增加和心律失常, 而副交感神经系统则调节心率和心血管稳态[13] [14]。在脑卒中后, 交感和副交感神经可能受损或失衡, 从而影响心脏功能。

2.2. 中风后血脑屏障破坏

脑卒中后脑-心相互作用的机制中, 血脑屏障(The Blood-Brain Barrier, BBB)的破坏是一个复杂而重要的因素。BBB 是由内皮细胞、星形细胞足突、周细胞和厚基底膜构成, 它限制了潜在的神经毒素和微小水溶性分子的进入, 保护大脑免受血液成分变化的影响, 并有助于维持大脑代谢和神经元活动的稳定和最佳状态[15]。BBB 通透性的增加可能干扰大脑的内部平衡, 导致神经元受损, 并促进炎症因子进入受损大脑[16]。BBB 的破坏促使炎症因子进入缺血脑, 并进一步增加 BBB 的通透性, 形成恶性循环。在心脏手术后的 24 小时内, 近一半的患者发现 BBB 通透性增加, 即使没有中风发生[17]。此外, 心脏功能障碍和心脏手术可分别通过灌注不足和心脏栓塞导致脑缺血和中风, 并引发可能诱发或加重 BBB 破坏的全身炎症反应。BBB 的破坏促使脑源性抗原和受损脑细胞释放的细胞外囊泡进入血流与外周免疫细胞相互作用。尽管证据显示心功能与 BBB 完整性密切相关, 但这一关系仍需要进一步研究。

2.3. 脑卒中后免疫反应与全身炎症

免疫反应和炎症在脑卒中后心功能障碍中扮演着关键角色。脑卒中引发的局部炎症反应、内皮细胞损伤和氧化应激会导致血脑屏障破坏, 刺激内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞等释放促炎因子和趋化因子。与此同时, 脑卒中后的全身性炎症反应是由多种细胞因子、趋化因子、应激激素以及副交感神经和交感神经调节所驱动的。脑卒中后, 肠道微生物群失调可能导致细菌和内毒素进入血液, 引发全身性炎症。另外, 脑细胞死亡释放的损伤相关分子模式通过破裂的血脑屏障进入血液循环, 刺激全身性炎症反应。在全身性炎症存在的情况下, 抗原特异性自身免疫反应可能加剧炎症, 导致心肌功能障碍、血栓形成和心肌细胞死亡。另外, 儿茶酚胺释放与副交感神经功能障碍相关联, 可能进一步调节炎症反应, 从而可能加剧心脏损伤。因此, 炎症在缺血性卒中和蛛网膜下腔出血后引起的脑损伤与心脏损伤之间起着关键的中介作用[17]。

2.4. 中风后肠道微生物群失调

肠道微生物群与心脏以及肠道微生物群与中枢神经系统之间存在密切的相互作用, 被称为肠-心-轴和脑-肠-轴[18]。脑-肠-轴涵盖了神经和体液通路, 其中包括细胞因子、激素和神经肽等信号分子, 这些分子调节着免疫反应和淋巴细胞群的活动[19]。肠-血屏障在这一过程中扮演着重要角色, 不仅调节营养物质和水分的吸收, 还防止毒素和致病微生物进入血流。急性脑损伤导致的肠道微生态失调表现为机会致病菌增加和有益菌减少[20]。这种变化破坏了肠道内环境平衡, 促进了有害菌的生长和毒素生成, 同时削弱了益生菌的作用。脑卒中后的应激反应导致肠内麻痹, 引发肠道微生态失调, 可能改变 T 细胞稳态, 促进 T 细胞从肠道迁移至缺血性脑, 引发炎症反应[21]。增加的肠道通透性可能导致细菌易位和

免疫反应, 进而引发炎症反应。全身性炎症可增加肠道通透性, 细菌和内毒素随血流转移, 促炎因子增加, 全身炎症可能加重心脏功能障碍[22] [23]。

3. 神经系统疾病对心血管功能的影响

3.1. 心电图改变

脑损伤后心电图(ECG)的改变是相当普遍的, 可以出现在心脏问题前。神经系统疾病可能通过交感神经和副交感神经的紊乱导致心电图异常。交感神经激活可导致心率增加和心肌收缩力增强, 副交感神经激活则会减慢心率和传导速度, 从而影响心电图的形态和节律[24]。这些改变通常是暂时的, 特别容易在心前区和外侧导联观察到。这些变化通常出现在脑损伤的前 24 小时内, 随后可能逐渐减少。常见的 ECG 变化包括弥漫性高 T 波倒置、显著的 U 波, 以及 ST 段和 QT 段的延长[25]。因此, 对于脑损伤后出现 ECG 异常的患者, 应该进行心肌酶、超声心动图甚至冠状动脉造影评估, 以排除心血管原因。尽管大多数心电图变化是无害的, 无需治疗, 但防范、持续监测和早期治疗恶性心律和传导异常至关重要。应该避免电解质异常(尤其是低钾血症和低镁血症)和引发或加重 QT 间期延长的药物(如抗精神病药), 或在监测环境中慎用。同时注意脑保护, 维持足够脑灌注或控制继发性脑损伤。

3.2. 心肌损伤

神经损伤甚至心理应激可以影响心脏结构产生影响, 其特征不在于快速发生内膜下微梗死、早期钙化和收缩带形成, 这可能导致肌原纤维变性或肌细胞溶解[26]。这些变化可能是由于过度增加的儿茶酚胺, 而类似的显微镜变化也可在注入外部儿茶酚胺或刺激背侧延髓和下丘脑后观察到[27]。肌细胞溶解主要集中在神经末梢周围, 主要是单核细胞浸润, 在病理学上与冠状动脉疾病引起的心肌缺血中观察到的凝固性坏死不同, 后者表现为局限于血管区域的延迟性心肌坏死, 并与主要的多形性浸润相关[28]。神经系统中枢或外周自主神经功能和结构的失调与心血管表现密切相关。自主神经功能衰竭主要表现为交感神经流出减少, 而交感神经支配的增加和减少以及心脏传入神经元的损伤都可以增加突发性心脏死亡的风险[29]。自主神经功能衰竭可能是多种影响自主神经系统各种组分的神经和全身性疾病的结果。患者可能没有症状或出现头晕、跌倒, 甚至晕厥, 通常是由于直立性低血压引起的, 尽管症状可能继发于其他机制, 如心律失常伴随心输出量和全脑血流量突然减少。其他可导致晕厥的神经系统疾病包括血管迷走性晕厥、(双侧)颈动脉疾病、椎基底动脉供血不足和脑血管痉挛[30]。与此相反, 交感神经增强通常与阵发性交感神经功能亢进和应激性心肌病有关(详见下文)。

3.3. 阵发性交感神经亢进(Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity, PSH)

PSH 有时也被称为交感风暴, 可以是中枢神经的炎症、缺血或创伤中发展的结果。该病症的特征包括交感神经系统异常激活, 导致心率增加、血压升高、出汗和呼吸急促等自主神经失调症状。典型的 ECG 变化包括窦性心动过速、T 波倒置, 甚至致命的室性心动过速[31]。虽然 PSH 通常是阵发性和短暂的, 但是可能会持续复发长达几个月, 并干扰病人的护理。与自主神经功能衰竭相反, PSH 通常发生在严重的神经损伤后的急性期。脑损伤后 PSH 的治疗主要包括预防已知的触发因素和阿片类药物和 β 受体阻滞剂的药物治疗。在严重情况下, 也可考虑给予多巴胺激动剂、中枢 α -2 激动剂、苯二氮卓类药、巴马丁、加巴喷丁和丹曲林等药物治疗[32]。

3.4. 应激性心肌病(Stress-Induced Cardiomyopathy, SIC)

SIC 是获得性急性心力衰竭的一种独特形式, 主要见于绝经后妇女[33]。急性临床表现包括胸痛、呼吸困难和晕厥, 心电图表现为 ST 段改变和 QT 延长、实验室检查提示肌钙蛋白和心房钠肽升高[34]。

SIC 的典型超声心动图改变类型显示心脏类似于章鱼陷阱, 因为左心室心尖部膨胀。这可能是由于心尖部心肌细胞对儿茶酚胺的敏感性更高[35]。SIC 被认为是一种心 - 脑轴功能的紊乱, 在蛛网膜下腔出血、创伤性颅脑外伤、中风、癫痫发作、抑郁和创伤性情绪, 如失去心爱的人, 被称为“心碎综合征”。SIC 的确切病理生理学尚不清楚, 可能严重神经系统疾病后导致冠状动脉痉挛或心脏微血管功能障碍[36]。虽然大多数 SIC 患者治疗后的临床和超声心动图复查有所改善, 但 SIC 可能与其他院内并发症相关, 包括心源性休克、恶性心律失常和死亡。此外, 继发性脑损伤可能是由于出现心源性休克或心律失常并伴随脑血流灌注减少或由于壁血栓形成而发生新的中风。新的研究结果提示治疗上使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂患者结果更好, 相较于使用 β 阻滞剂[36]。

3.5. 心源性猝死(Sudden Cardiac Death, SCD)

SCD 包括由于在时间上接近触发事件的心脏骤停而导致的非预期死亡, 通常发生在 1 小时内, 并且没有其他已知的病因[37]。尽管 SCD 最常见于已存在冠状动脉疾病的患者中, 但广泛的神经精神疾病也可能导致 SCD, 即使没有已知的心脏疾病存在[38]。与 SCD 相关的其他条件包括强烈的情绪和压力(如愤怒、恐惧、悲伤和自然灾害)、接触内源性或外源性儿茶酚胺(如嗜铬细胞瘤或精神兴奋剂)、蛛网膜下腔出血和脑内出血、急性缺血性卒中(尤其是涉及到岛叶的梗塞), 神经损伤可通过诱发致命性心律失常或引发大量肌细胞溶解和心肌梗死而导致 SCD [39] [40]。

4. 治疗干预

尽管药物治疗是目前治疗心力衰竭、心肌缺血和心律失常的主要方法, 但针对中枢控制通路的神经调节策略在这些疾病的未来治疗中显示出了巨大的潜力。心脏交感神经切断术是一种被提出并应用的手术方式, 通过降低心室交感神经张力, 降低室性心律失常的风险[41], 尤其是对于那些患有遗传性心律失常的患者, 如长 QT 综合征和儿茶酚胺能增多形性的室性心动过速[42]。这些患者经常发生晕厥或需要植入心律转复除颤器, 并且无法服用 β 受体阻滞剂。此外, 通过胸段硬膜外麻醉或星状神经节阻滞, 局部阻断心脏交感神经节可以预防交感神经诱发的室性和室上性心律失常[43]。迷走神经刺激已被证明可改善心力衰竭患者的心脏收缩力和存活率, 并预防房性和室性心律失常的发生。迷走神经刺激不仅通过增强副交感神经活性实现, 还通过减少中枢和外周(如心内神经节内)的交感神经紧张度来实现[44]。其他自主调节的策略包括脊髓刺激治疗难治性心绞痛、颈动脉体消融、颈动脉窦刺激、肾脏去神经支配以及靶向心脏交感传入神经。

5. 小结和展望

脑 - 心相互作用的核心问题是心功能不全和脑内环境受损导致的继发性脑损伤。近年来, 随着心脏与大脑相互作用研究的进展, 从分子、细胞、器官到特定患者群体的系统研究方法已经取得了显著进展, 但仍存在着一些挑战。然而, 研究中存在样本量不足、方法不一致等问题, 限制了结果的可靠性和推广性。因此, 建议加强实证研究和临床试验, 增加样本量, 统一研究方法, 深入研究脑 - 心相互作用的机制。通过改进临床指标, 实现早期诊断, 有望提升临床管理水平, 改善患者预后和生活质量, 减轻社会负担。未来的研究应重点解决这些问题, 推动领域进一步发展, 寻找更有效的预防和治疗方法, 以提高患者生活质量和预后。

参考文献

- [1] Byer, E., Ashman, R. and Toth, L.A. (1947) Electrocardiograms with Large, Upright T Waves and Long Q-T Intervals. *American Heart Journal*, **33**, 796-806. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90025-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(47)90025-2)

- [2] Samuels, M.A. (2007) The Brain-Heart Connection. *Circulation*, **116**, 77-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678995>
- [3] Tranmer, B.I., Keller, T.S., Kindt, G.W., *et al.* (1992) Loss of Cerebral Regulation during Cardiac Output Variations in Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Neurosurgery*, **77**, 253-259. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.2.0253>
- [4] Ay, H., Koroshetz, W.J., Benner, T., *et al.* (2006) Neuroanatomic Correlates of Stroke-Related Myocardial Injury. *Neurology*, **66**, 1325-1329. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000206077.13705.6d>
- [5] Oppenheimer, S.M. (1994) Neurogenic Cardiac Effects of Cerebrovascular Disease. *Current Opinion in Neurology*, **7**, 20-24. <https://doi.org/10.1097/00019052-199402000-00005>
- [6] Krishnamoorthy, V., Mackensen, G.B., Gibbons, E.F., *et al.* (2016) Cardiac Dysfunction after Neurologic Injury: What Do We Know and Where Are We Going? *Chest*, **149**, 1325-1331. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.014>
- [7] Rosmond, R. and Björntorp, P. (2000) The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity as a Predictor of Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes and Stroke. *Journal of Internal Medicine*, **247**, 188-197. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00603.x>
- [8] Spiga, F., Walker, J.J., Terry, J.R., *et al.* (2014) HPA Axis-Rhythms. *Comprehensive Physiology*, **4**, 1273-1298. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140003>
- [9] Samuels, M.A. (1987) Neurogenic Heart Disease: A Unifying Hypothesis. *American Journal of Cardiology*, **60**, 15j-19j. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90678-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90678-3)
- [10] Moss, R.L., Fitzsimons, D.P. and Ralphe, J.C. (2015) Cardiac MyBP-C Regulates the Rate and Force of Contraction in Mammalian Myocardium. *Circulation Research*, **116**, 183-192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.300561>
- [11] Du, Y., Demillard, L.J. and Ren, J. (2021) Catecholamine-Induced Cardiotoxicity: A Critical Element in the Pathophysiology of Stroke-Induced Heart Injury. *Life Sciences*, **287**, Article ID: 120106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120106>
- [12] Ozdemir, O. and Hachinski, V. (2008) Brain Lateralization and Sudden Death: Its Role in the Neurogenic Heart Syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, **268**, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.11.009>
- [13] Min, J., Farooq, M.U., Greenberg, E., *et al.* (2009) Cardiac Dysfunction after Left Permanent Cerebral Focal Ischemia: the Brain and Heart Connection. *Stroke*, **40**, 2560-2563. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536086>
- [14] Laowattana, S., Zeger, S.L., Lima, J.A., *et al.* (2006) Left Insular Stroke Is Associated with Adverse Cardiac Outcome. *Neurology*, **66**, 477-483. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000202684.29640.60>
- [15] Abbott, N.J., Patabendige, A.A., Dolman, D.E., *et al.* (2010) Structure and Function of the Blood-Brain Barrier. *Neurobiology of Disease*, **37**, 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
- [16] Sandoval, K.E. and Witt, K.A. (2008) Blood-Brain Barrier Tight Junction Permeability and Ischemic Stroke. *Neurobiology of Disease*, **32**, 200-219. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.005>
- [17] Chen, Z., Venkat, P., Seyfried, D., *et al.* (2017) Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications after Stroke. *Circulation Research*, **121**, 451-468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311170>
- [18] Sun, J., Wang, F., Ling, Z., *et al.* (2016) *Clostridium butyricum* Attenuates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Mice via Modulation of Gut Microbiota. *Brain Research*, **1642**, 180-188. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.042>
- [19] Bercik, P., Collins, S.M. and Verdu, E.F. (2012) Microbes and the Gut-Brain Axis. *Neurogastroenterology & Motility*, **24**, 405-413. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>
- [20] Winek, K., Engel, O., Koduah, P., *et al.* (2016) Depletion of Cultivable Gut Microbiota by Broad-Spectrum Antibiotic Pretreatment Worsens Outcome after Murine Stroke. *Stroke*, **47**, 1354-1363. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011800>
- [21] Benakis, C., Brea, D., Caballero, S., *et al.* (2016) Commensal Microbiota Affects Ischemic Stroke Outcome by Regulating Intestinal $\gamma\delta$ T Cells. *Nature Medicine*, **22**, 516-523. <https://doi.org/10.1038/nm.4068>
- [22] Nagatomo, Y. and Tang, W.H. (2015) Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *Journal of Cardiac Failure*, **21**, 973-980. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.017>
- [23] Crapser, J., Ritzel, R., Verma, R., *et al.* (2016) Ischemic Stroke Induces Gut Permeability and Enhances Bacterial Translocation Leading to Sepsis in Aged Mice. *Aging (Albany NY)*, **8**, 1049-1063. <https://doi.org/10.18632/aging.100952>
- [24] Opthof, T., Dekker, L.R., Coronel, R., *et al.* (1993) Interaction of Sympathetic and Parasympathetic Nervous System on Ventricular Refractoriness Assessed by Local Fibrillation Intervals in the Canine Heart. *Cardiovascular Research*, **27**, 753-759. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.5.753>
- [25] Oppenheimer, S.M., Cechetto, D.F. and Hachinski, V.C. (1990) Cerebrogenic Cardiac Arrhythmias. Cerebral Electrocardiographic Influences and Their Role in Sudden Death. *Archives of Neurology*, **47**, 513-519.

- <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530050029008>
- [26] Oppenheimer, S.M. and Hachinski, V.C. (1992) The Cardiac Consequences of Stroke. *Neurologic Clinics*, **10**, 167-176. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)30239-1](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30239-1)
- [27] Chiu, Y.T., Chen, Y.T., Lin, N.N., *et al.* (2005) Sympathetic Activity and Myocardial Damage after Stimulation of Dorsal Medulla and Vagotomy in a Novel Animal Model. *International Journal of Cardiology*, **100**, 401-407. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.08.026>
- [28] Rona, G. (1985) Catecholamine Cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **17**, 291-306. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(85\)80130-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(85)80130-9)
- [29] Takahashi, C., Hinson, H.E. and Baguley, I.J. (2015) Autonomic Dysfunction Syndromes after Acute Brain Injury. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 128, Elsevier, Amsterdam, 539-551. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63521-1.00034-0>
- [30] Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., *et al.* (2009) Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope (Version 2009). *European Heart Journal*, **30**, 2631-2671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp298>
- [31] Meyer, K.S. (2014) Understanding Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Traumatic Brain Injury. *Surgical Neurology International*, **5**, S490-S492. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.144632>
- [32] Rabinstein, A.A. and Benarroch, E.E. (2008) Treatment of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Current Treatment Options in Neurology*, **10**, 151-157. <https://doi.org/10.1007/s11940-008-0016-y>
- [33] Milinin, K. and Fisher, M. (2012) Takotsubo Cardiomyopathy: Pathophysiology and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, **88**, 530-538. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-130761>
- [34] Bybee, K.A. and Prasad, A. (2008) Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes. *Circulation*, **118**, 397-409. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677625>
- [35] Mori, H., Ishikawa, S., Kojima, S., *et al.* (1993) Increased Responsiveness of Left Ventricular Apical Myocardium to Adrenergic Stimuli. *Cardiovascular Research*, **27**, 192-198. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.2.192>
- [36] Templin, C., Ghadri, J.R., Diekmann, J., *et al.* (2015) Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 929-938. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>
- [37] Rabinstein, A.A. (2014) Sudden Cardiac Death. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 119, Elsevier, Amsterdam, 19-24. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00002-3>
- [38] Hubner, P., Meron, G., K urkcian, I., *et al.* (2014) Neurologic Causes of Cardiac Arrest and Outcomes. *Journal of Emergency Medicine*, **47**, 660-667. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.07.029>
- [39] S r s, P. and Hachinski, V. (2012) Cardiovascular and Neurological Causes of Sudden Death after Ischaemic Stroke. *The Lancet Neurology*, **11**, 179-188. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70291-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70291-5)
- [40] Leor, J., Poole, W.K. and Kloner, R.A. (1996) Sudden Cardiac Death Triggered by an Earthquake. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 413-419. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602153340701>
- [41] Schwartz, P.J. (2014) Cardiac Sympathetic Denervation to Prevent Life-Threatening Arrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*, **11**, 346-353. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.19>
- [42] Roston, T.M., Vinocur, J.M., Maginot, K.R., *et al.* (2015) Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **8**, 633-642. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002217>
- [43] Oka, T., Ozawa, Y. and Ohkubo, Y. (2001) Thoracic Epidural Bupivacaine Attenuates Supraventricular Tachyarrhythmias after Pulmonary Resection. *Anesthesia & Analgesia*, **93**, 253-259. <https://doi.org/10.1213/00000539-200108000-00003>
- [44] Li, M., Zheng, C., Sato, T., *et al.* (2004) Vagal Nerve Stimulation Markedly Improves Long-Term Survival after Chronic Heart Failure in Rats. *Circulation*, **109**, 120-124. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000105721.71640.DA>