

**VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII - INTERNAL MEDICINE II**

OANA ELENA CIOLPAN



PhD THESIS
**CARDIO-NEUROLOGICAL CORRELATIONS
IN ISCHEMIC STROKE**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator
Prof. IVAN MIHAELA VIVIANA, MD PhD
Prof. SIMU ADRIANA MIHAELA, MD PhD

Timișoara
2026

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	3
GENERAL PART.....	5
SPECIFIC PART.....	8
Study 1: VISIT-TO-VISIT SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND RISK OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE.....	8
Study 2: SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A PREDICTOR OF INFARCT GROWTH AND HEMORRHAGIC TRANSFORMATION.....	10
Study 3: HEART RATE VARIABILITY DYNAMICS AS PREDICTORS OF FUNCTIONAL RECOVERY AND MORTALITY AFTER ACUTE ISCHEMIC STROKE.....	12
FINAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	14

INTRODUCTION

Stroke remains a major global health challenge and is among the leading causes of death and long-term disability. The majority of cases are attributable to ischemic stroke.

High blood pressure (BP) continues to represent the most significant modifiable risk factor for stroke and other cardiovascular events, particularly in lacunar and atherothrombotic stroke subtypes. Sustained elevated mean systolic blood pressure (SBP) and high SBP variability, which are frequently observed in the context of acute ischemic stroke (AIS), are commonly associated with pre-existing chronic hypertension, poor adherence to antihypertensive therapy, and acute stress-related physiological responses.

Disruption of autonomic nervous system (ANS) regulation following stroke may result in sympathetic overactivity or parasympathetic withdrawal, both of which can adversely affect cardiovascular stability, rehabilitation potential, and long-term functional recovery.

This thesis aims to identify independent predictors of ischemic and hemorrhagic stroke before their occurrence, in acute and sub-acute phases, with a focus on complications and functional recovery. Our studies investigate systolic blood pressure variability (SBPV) and autonomic dysfunction, the latter assessed with the help of heart rate variability (HRV), as potential prognostic indicators.

The importance of this research appears in highlighting the necessity for improved monitoring and stabilization of blood pressure, together with the development of individualized rehabilitation strategies targeting autonomic modulation as an integral component of post-stroke care. Given the increasing prevalence of cardiovascular disease (CVD) and the ongoing challenges in stroke management, the identification of reliable prognostic markers and more effective management tools remains a priority in modern clinical practice

This thesis is composed of three studies that explore blood pressure variability and autonomic dysfunction as tools that can be used in clinical practice in order to improve stroke prevention, risk assessment, and post-stroke management.

The first study investigated visit-to-visit SBPV as a predictor of stroke and all-cause mortality in patients with pre-existing hypertension. Increased variability was independently associated with a higher risk of both ischemic and hemorrhagic stroke. These results highlight the relevance of addressing SBP variability alongside absolute SBP values and reinforce the importance of targeting stable blood pressure control to reduce cerebrovascular risk.

The second study assessed SBPV during the first week following AIS as an independent predictor of early post-stroke complications in patients treated with intravenous thrombolysis (IVT) as well as those managed conservatively. Greater SBP variability was

significantly associated with an elevated risk of infarct growth (IG) and hemorrhagic transformation (HT). These findings support the role played by SBP variability in the management of patients during the early post-stroke period and the importance of a stricter BP control.

The third study evaluated HRV parameters at baseline and during early follow-up in order to assess ANS dysfunction after AIS and its association with mortality and functional outcomes. Reduced vagal activity combined with persistent sympathetic predominance emerged as strong independent predictors of unfavorable outcomes. These findings support the role of HRV as a prognostic marker and suggest that therapeutic strategies aimed at restoring autonomic balance may contribute to improved post-stroke recovery.

This thesis used longitudinal, observational designs across the three studies. The first two studies quantified SBP variability to evaluate its associations with subsequent stroke occurrence and with complications after stroke. The third study assessed autonomic dysfunction using HRV metrics, including both time-domain and frequency-domain parameters, and examined their relationships with functional recovery and survival. Data collection relied on serial SBP measurements and Holter ECG monitoring, and each study applied predefined inclusion and exclusion criteria to define the corresponding study population.

Across the studies, SBP variability proved itself to be an independent prognostic factor with significant clinical relevance. In hypertensive patients without prior stroke, higher visit-to-visit SBP variability was associated with an increased risk of future stroke and with mortality, where greater variability is associated with unfavourable outcomes. In the first week following AIS, elevated SBP variability was independently linked to early complications, particularly IG and HT, with the strongest associations observed among patients treated with IVT. Autonomic dysfunction, captured by HRV, was also strongly associated with prognosis after AIS, as reduced vagal activity and sustained sympathetic predominance predicted higher mortality and poorer functional recovery, especially when adverse HRV patterns persisted at follow-up.

Together, these studies support the clinical importance of SBP variability and HRV as prognostic markers in stroke. Beyond absolute SBP levels, fluctuations in SBP provide additional risk information for stroke occurrence and early post-stroke complications, while HRV offers an accessible window into autonomic nervous system dysfunction relevant to survival and functional outcomes. These findings reinforce the need for monitoring BP stability and autonomic function as part of risk assessment and post-stroke management.

GENERAL PART

Blood pressure variability (BPV) describes how blood pressure fluctuates over time, and can be measured over different time intervals, for example beat-to-beat, day-to-day, or visit-to-visit.

SBPV is a distinct marker of vascular aging, endothelial dysfunction, and autonomic imbalance, especially in populations with hypertension or other high-risk profiles, even after adjustment for mean systolic blood pressure. HRV complements SBPV by capturing autonomic regulation from a cardiac rhythm perspective.

HRV represents an indicator of the integrity and adaptability of the autonomic cardiovascular control system. Higher HRV tends to reflect a more flexible, responsive regulatory capacity, whereas lower HRV is commonly associated with diminished autonomic modulation and increased cardiovascular risk.

Both SBPV and HRV play an important role in cerebrovascular disease. Stroke risk is influenced by sustained hypertension and elevated mean BP, and also by the stability of blood pressure and the capacity of the autonomic nervous system to maintain cardiovascular homeostasis. In parallel, autonomic imbalance can destabilize cardiovascular control after acute neurologic injury, influencing both early complications and longer-term recovery trajectories.

Blood pressure measurement is an important indicator in cardiovascular and cerebrovascular research and practice. Mean SBP remains a core index of chronic hemodynamic burden, but it does not capture instability around that mean. SBPV provides additional information by quantifying the dispersion of systolic values and offers insight into the consistency and regulation of blood pressure control.

SBPV can be evaluated over different time intervals, where short-term SBPV refers to within-day variability, which is usually assessed across a 24-hour interval using repeated or continuous measurements. Mid-term SBPV reflects fluctuations over days to weeks. It can be obtained from repeated daily measurements in outpatient settings or from serial measurements during in-hospital care. Long-term SBPV, defined as visit-to-visit variability across months to years, is obtained from repeated clinic visits during follow-up.

HRV analysis evaluates autonomic modulation by measuring variation in the time interval between successive heartbeats, being used as a non-invasive indicator of autonomic regulation of cardiac function. HRV is typically assessed using complementary analytic domains, including time-domain, frequency-domain, and non-linear methods. Time-domain indices summarize overall variability and short-term fluctuations, frequency-domain measures characterize rhythmic oscillations linked to autonomic modulation, and non-linear

approaches describe complexity and adaptability in cardiac control that may not be fully captured by linear statistics.

Time-domain analysis is the most accessible approach and is based on simple statistical overview of NN intervals. SDNN reflects the standard deviation of all NN intervals over a defined period and is commonly interpreted as an index of total HRV, representing combined sympathetic and parasympathetic influences. RMSSD is calculated as the square root of the mean squared differences between successive NN intervals and is strongly linked to parasympathetic modulation. MeanNN captures the average NN interval duration and relates to average heart rate and baseline autonomic tone. pNN50 is the percentage of consecutive NN intervals differing by more than 50 ms and is considered a marker of parasympathetic modulation. For longer recordings, SDANN and the SDNN index incorporate segment-based summaries that help capture longer-term components of variability.

Frequency-domain analysis decomposes HRV into spectral bands, usually including very low frequency (VLF), low frequency (LF), and high frequency (HF) components, using approaches such as Fast Fourier Transform or autoregressive methods. VLF power reflects slower oscillations that are not fully understood but may relate to longer-term regulatory mechanisms. LF power is shaped by both sympathetic and parasympathetic activity and is closely connected to baroreflex function, so it is interpreted as an indicator of overall autonomic modulation and not just a pure sympathetic index. HF power reflects respiratory sinus arrhythmia and is used as an indicator of parasympathetic activity. The LF/HF ratio is sometimes used to describe sympathovagal balance, but its interpretation requires caution due to the mixed autonomic contributions to LF and the influence of respiration and other factors. Total power summarizes overall variance across frequency bands and is lower when autonomic response is reduced. Frequency-domain measures are valuable because they show oscillatory patterns that may not be visible in time-domain summaries, but they require attention to recording conditions and analytic choices.

These approaches can be particularly informative in settings where physiological regulation becomes less flexible, such as aging, chronic cardiovascular disease, or sustained stress, and may detect alterations that precede changes in conventional linear HRV measures.

Accurate SBPV analysis begins with a well defined process, because procedural differences can create artificial variability. Readings should be obtained under comparable conditions, including consistent posture, rest period, arm position and support, cuff size, and device type. Timing relative to meals, caffeine, exercise, and antihypertensive dosing should also be as consistent as feasible. SBPV can be calculated using standard deviation, coefficient of variation, or variability independent of the mean, but interpretation should

always consider that high variability can coexist with an acceptable mean SBP and still indicate unstable control and elevated vascular risk. Choice of monitoring setting and time scale is also important. Short-term SBPV usually requires ambulatory or high-density measurements across 24 hours, mid-term SBPV may rely on consecutive-day home monitoring or in-hospital consecutive readings, and long-term SBPV depends on repeated clinic visits with comparable protocols. Missing data, irregular intervals, and device changes can distort estimates, so documentation of these factors is important for valid comparisons over time.

For HRV, accurate analysis requires correct beat detection and a well defined recording protocol. Short recordings can be useful for controlled assessments of immediate autonomic responses, while longer recordings capture circadian patterns and broader physiological influences. Analysis should account for posture, activity level, recording duration, sampling rate, breathing patterns, and medication timing, independent of the device used to measure HRV. HRV should be interpreted as context-sensitive, and not just as a standalone diagnostic marker, because age, sleep, illness, medications, and stress can shift HRV independent of intrinsic autonomic pathology.

SBPV can increase due to not adhering to protocol, and estimates based on few readings, irregular follow-up intervals, or mixed settings such as home and clinic are less stable and more difficult to compare across individuals and studies. Day-to-day changes in activity, sleep, and stress can substantially alter SBP patterns. Interpretation also depends on the chosen variability metric and its relationship to mean SBP. Standard deviation may correlate with higher mean SBP, while mean-adjusted indices can reduce but not fully eliminate this dependence. Reporting the time scale, measurement density, setting, and mean SBP is of high importance, and SBPV should be treated as complementary to sustained BP control rather than a substitute for it.

HRV has limitations related to signal quality, preprocessing, and methodological heterogeneity. RR interval series accuracy can be compromised by motion artifact, poor electrode contact, and insufficient sampling frequency, which can distort time-domain and frequency-domain indices. Preprocessing decisions can alter results to a degree comparable to true physiological differences.

SBPV is increasingly used alongside mean SBP to evaluate how stable blood pressure control is over time. This method allows risk management and guides follow-up frequency, and it justifies a closer monitoring of treatment.

SBPV is particularly relevant in stroke patients because BP often becomes unstable in the acute phase and the injured brain is more vulnerable to rapid pressure changes. In AIS, SBPV has been linked to functional outcomes, and in patients receiving revascularization therapies, prognostic implications may differ by recanalization status.

SBPV also has clinical importance in intracerebral hemorrhage, where avoiding abrupt SBP swings may be as important as achieving target mean SBP, and higher SBPV during hyperacute and acute phases has been associated with worse functional outcomes.

In stroke units, HRV is increasingly applied as a prognostic tool because acute stroke can disrupt autonomic balance through central autonomic network injury and stress responses. Early autonomic dysfunction captured by HRV has been associated with worse functional outcomes, and HRV can often be derived from routine ECG or Holter ECG monitoring available in hospitalized stroke patients. Consecutive HRV assessment across early post-stroke days may provide additional information beyond neurological examinations and imaging, especially in patients treated with intravenous thrombolysis, where evolving autonomic patterns may track physiological instability and recovery potential. During rehabilitation, HRV indices have been linked to functional outcomes, suggesting that autonomic recovery may represent a meaningful component of systemic resilience and could be monitored alongside motor and cognitive measures to inform follow-up planning and rehabilitation strategy.

New technological advances are changing how SBPV and HRV can be measured outside traditional clinical management. For SBPV, wearable blood pressure systems aim to enable frequent or near-continuous SBP tracking. For HRV, wearable ECG patches and consumer-grade devices make it possible to record and monitor over a long period of time.

SPECIFIC PART

Our thesis consists of three original studies, out of which two studies focused on SBPV, assessing visit-to-visit SBPV as an independent predictor of ischemic and hemorrhagic stroke and evaluating mid-term SBPV as an independent predictor of early ischemic and hemorrhagic complications following AIS. A third study investigated post-AIS autonomic imbalance using HRV parameters to show the link between autonomic dysfunction and functional recovery and survival, collectively reinforcing the heart–brain interplay in cerebrovascular injury and recovery.

Study 1: VISIT-TO-VISIT SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND RISK OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE

Our study aimed to investigate whether visit-to-visit SBPV, beyond mean SBP, can serve as an independent predictor for ischemic and hemorrhagic stroke and of mortality in hypertensive, stroke-free individuals.

A prospective outpatient cohort of 208 hypertensive adults without prior stroke was monitored for three years with visits every three months, adding up to a maximum of 12 visits. Office SBP values were obtained using a standardized protocol, which consisted of two measurements averaged, and if the first two differed by more than 10 mmHg, then a third reading was obtained, and last two measurements were averaged. Visit-to-visit SBP variability was quantified as the standard deviation of SBP values across follow-up period.

An observable trend appeared when SBP variability categories were compared. Stroke events in the low-variability group were less common and limited to ischemic stroke, with no hemorrhagic strokes recorded. In the high-variability group, ischemic and hemorrhagic strokes occurred more frequently. The very high-variability group had the highest event burden, consistent with a dose-response relationship between worsening SBPV and cerebrovascular events.

Statistical analysis reinforced SBPV as the dominant prognostic factor. In logistic regression modeling, SBP variability showed a strong association with stroke incidence, while mean SBP did not demonstrate a statistically meaningful independent relationship in that model. The same pattern carried into time-to-event analyses, where greater SBP variability corresponded to significantly higher hazards for stroke subtypes. The highest variability category carried a higher risk of ischemic stroke and an even stronger higher risk of hemorrhagic stroke relative to the lowest variability group, highlighting a particularly pronounced association with hemorrhagic events.

Survival analyses added clinically relevant context. Stroke-free survival differed significantly across variability strata, with earlier stroke events occurring in the very high variability group. Deaths were attributed to neurological causes, primarily fatal ischemic or hemorrhagic strokes and related complications, linking SBPV not only to stroke incidence but also to survivability.

Regarding comorbidities, older age was more common in the higher variability categories, and others such as dyslipidemia, chronic kidney disease, and primary coronary disease appeared more prevalent in the very high variability group. Even with these correlations, SBP variability retained independent predictive value in multivariable models, supporting the view that variability captures a risk dimension not fully explained by average SBP or standard comorbidity profiles.

Elevated visit-to-visit SBP variability is consistent with repeated exposure of cerebral vessels to intermittent pressure stress. Fluctuating systolic loads can amplify endothelial dysfunction, promote arterial stiffness, and destabilize small vessel integrity, processes that plausibly increase susceptibility to both ischemic injury, via atherosclerotic progression and thromboembolism, and hemorrhagic events, via vessel wall fragility and rupture risk. The stronger association observed with hemorrhagic stroke is in accordance with known data

regarding the fact that abrupt systolic surges and greater pressure changes may be especially harmful for rupture-prone vessels.

Our findings are in agreement with current literature, underlining that visit-to-visit BP variability can play an equally important role as mean BP in predicting stroke risk. Evidence from large cohort studies and previous analyses has linked increased visit-to-visit variability to higher stroke incidence, supporting SBP variability as more than measurement “noise” and reinforcing its relevance for long-term cerebrovascular risk stratification.

Practical implications support management strategies that aim not only to reduce mean SBP but also to stabilize SBP over time, potentially through adherence optimization, consistent dosing schedules, and attention to lifestyle.

Important constraints remain. The cohort size was modest and derived from a single clinical setting, and visit-to-visit variability can be influenced by measurement protocol, visit spacing, and treatment changes across follow-up. These limitations support further work focused on validating thresholds, comparing variability metrics, and testing whether interventions that specifically reduce SBP variability translate into fewer strokes and improved survival.

Overall, this study indicates the important role played by SBPV as an independent predictor of stroke and mortality. Independent of other factors, higher SBPV has shown an increased risk of both ischemic and hemorrhagic stroke. In the very high variability group, we observed the most rapid decline in survival probability, whereas in the low variability group, a constantly high probability of survival was maintained. These findings support the role played by SBP control and underline the importance of addressing SBPV and not only mean SBP levels in clinical practice.

Study 2: SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: A PREDICTOR OF INFARCT GROWTH AND HEMORRHAGIC TRANSFORMATION

Our study investigated whether SBPV during the first week after AIS can predict early complications, focusing on hemorrhagic transformation and infarct growth. The central question was not if high systolic blood pressure is harmful, which is already well established, but whether unstable systolic trajectories in the days immediately following stroke provide additional prognostic information that could be used to improve early management.

A prospective cohort of patients admitted with AIS was followed during the first seven days of hospitalization. SBP was measured repeatedly each day under a standardized protocol, allowing a detailed description of blood pressure dynamics during the acute phase. Medium-term SBPV was quantified using a simple and clinically accessible approach, the standard deviation of systolic readings collected over the week. Patients were also stratified

by treatment strategy, separating those managed conservatively from those treated with intravenous thrombolysis, since reperfusion therapy can change both hemodynamic goals and the risk profile for hemorrhagic complications.

Early complications were assessed using repeated computed tomography (CT) imaging performed during the hospitalization period.

Clear differences in SBPV were observed between patients who developed complications and those who did not. Higher variability characterized patients who experienced hemorrhagic transformation, and higher variability also characterized patients who developed infarct growth. The relationship was not limited to a small subset of extreme values. A sloping pattern appeared across increasing variability categories, where complication rates rose progressively as systolic blood pressure became more unstable. This pattern supported the clinical relevance of variability as a meaningful predictor for complications.

When treatment subgroups were analyzed separately, SBPV remained important. In conservatively treated patients, higher variability was strongly linked to hemorrhagic transformation. The association with infarct growth was not clearly demonstrated in this subgroup, suggesting that the drivers of infarct growth may differ when reperfusion therapy is not used, or that variability effects on infarct progression may be smaller and harder to detect under conservative management.

In patients treated with intravenous thrombolysis, SBPV was associated with both hemorrhagic transformation and infarct growth. This finding is clinically intuitive because thrombolysis increases vulnerability to bleeding, and perfusion changes after reperfusion can make ischemic tissue more sensitive to hemodynamic instability. In this context, unstable systolic blood pressure may contribute to blood brain barrier disruption and reperfusion-related injury, and as such increasing the likelihood of hemorrhagic transformation. At the same time, repeated surges and drops in perfusion pressure can worsen mismatch between tissue demand and microvascular supply, contributing to expansion of the ischemic lesion.

SBPV retained independent prognostic value even after accounting for baseline clinical variables and vascular risk factors. Traditional comorbidities did not consistently explain the occurrence of these early complications in the models, while blood pressure variability continued to show a robust relationship with hemorrhagic transformation across treatment groups and with infarct growth in thrombolysis-treated patients. This emphasized that variability captures a risk dimension that may be missed when attention is restricted to single blood pressure targets or averaged values.

Practical implications include closer attention to blood pressure dynamics during the first week of hospitalization, not only during the hyperacute phase. Repeated measurements

already occur in many stroke units. Calculating simple variability metrics can help identify patients at higher risk for hemorrhagic transformation or infarct growth, particularly among those receiving thrombolysis. This could support more individualized hemodynamic strategies that aim to reach a better BP control.

Our study presents several limitations. The cohort came from a single center and included a moderate number of patients. Follow-up imaging was driven by clinical indication rather than fixed time points, which reflects real practice but introduces heterogeneity in detecting infarct growth and hemorrhagic transformation. Patients undergoing mechanical thrombectomy were excluded, so conclusions cannot be extended to endovascular reperfusion populations, where blood pressure targets and reperfusion physiology differ. Variability was defined using standard deviation, a practical choice but not the only approach.

This study supports SBPV during the first week after AIS as an independent predictor of hemorrhagic transformation and infarct growth, with particularly strong relevance in patients treated with intravenous thrombolysis. Our findings reinforce the concept that acute blood pressure management should consider stability alongside absolute values, and they motivate future work testing whether targeted strategies to reduce variability can translate into fewer complications and better post-stroke outcomes.

Study 3: HEART RATE VARIABILITY DYNAMICS AS PREDICTORS OF FUNCTIONAL RECOVERY AND MORTALITY AFTER ACUTE ISCHEMIC STROKE

Our third study's main focus was to evaluate how HRV changes over time after AIS and if autonomic changes after stroke can predict functional recovery and mortality during the first three months. In order to investigate this, we used HRV measurements as a noninvasive measure of sympathovagal balance, focusing on the idea that early sympathetic predominance and reduced parasympathetic activity may worsen neurological recovery and increase short term death risk.

Our prospective observational study followed patients with confirmed AIS who were managed according to current guidelines. HRV was assessed using twenty four hour Holter electrocardiogram monitoring at three standardized time points: within the first seventy two hours, at one month, and at three months. Functional status was measured at the same time points using the modified Rankin Scale, with functional outcome categorized into good recovery versus poor recovery. Patients with atrial fibrillation, atrial flutter, frequent ectopic beat, recent myocardial infarction, prior stroke, intracerebral hemorrhage, or missing follow up were excluded.

Over three months, variability increased and the balance between sympathetic and parasympathetic influences shifted in a favorable direction. SDNN intervals rose progressively, HF power increased, LF power decreased, and the LF/HF ratio declined, all of this indicating reduced sympathetic dominance and greater parasympathetic activity as recovery advanced. Functional status improved, with mRS values pointing toward lower disability over follow up, supporting the clinical relevance of autonomic restoration during the subacute phase.

HRV was closely related to functional outcome at each measurement period. Higher SDNN intervals correlated strongly with better mRS scores throughout follow up, indicating that greater overall autonomic recovery was associated with lower disability. On the other hand, higher LF power and higher LF/HF ratio aligned with worse functional outcome, consistent with a pattern in which persistent sympathetic predominance and impaired vagal modulation accompany poorer neurological recovery.

SDNN was evidenced as an independent predictor of poor functional outcome at baseline, at one month, and at three months, showing consistent predictive value across both acute and subacute phases. The LF/HF ratio also contributed to prognostic information indicating that not only the absolute level of autonomic dysfunction but also the direction of autonomic balance mattered for longer term recovery.

Mortality analyses added an additional layer of interpretation by linking autonomic markers to survival. Deaths increased over follow up and were associated with both comorbidity burden and HRV dysfunction. Coronary artery disease, heart failure, chronic kidney disease, and hypertension were among the clinical conditions associated with higher mortality risk, reflecting the interaction between cerebrovascular injury and systemic cardiovascular vulnerability. Together with these comorbidities, HRV parameters added to risk, with lower SDNN intervals and higher LF/HF ratio in early measurements associated with mortality. This combination suggests a pathophysiological profile characterized by sustained sympathetic activation and reduced vagal modulation, which can increase cardiovascular strain and reduce physiological adaptability during a period when post stroke complications remain common.

HRV derived from Holter monitoring can provide objective autonomic evaluation early after AIS. Lower overall variability and persistent sympathetic predominance can point to patients at higher risk of poor functional recovery and mortality, and this can be used for tailored rehabilitation. A main feature is that prognosis is not defined only by a single early HRV snapshot, but also by the trajectory of autonomic recovery across the first months.

Our study has several limitations that constrain generalization. HRV is sensitive to factors not fully captured in the protocol, including sleep quality, physical activity, emotional stress, and medication effects, and these may influence trends over time. The follow up

period was limited to three months, leaving room for future studies about longer term autonomic recovery and whether interventions that modify HRV can improve outcomes rather than merely predict them. Even with these constraints, this study positions HRV dynamics as clinically informative markers that link autonomic balance with disability trajectories and short term survival after AIS.

FINAL CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS

This thesis explored the prognostic significance of SBPV and HRV across stroke prevention, acute management, and recovery. In our three clinical studies, we examined visit to visit SBPV in hypertensive patients, short term SBPV during the first week after AIS, and HRV dynamics during early post stroke phase. These investigations provide an integrated perspective on how hemodynamic instability and autonomic imbalance contribute to cerebrovascular risk, structural brain injury, and functional outcome.

This thesis successfully achieved its main objectives by assessing and linking long term SBPV, acute phase hemodynamic instability, and post stroke autonomic dysfunction. Our work offers novel insight into the interplay between systemic cardiovascular control and cerebral injury. Our results support the fact that variability metrics are clinically meaningful markers that capture instability not reflected by mean values alone.

Several limitations are observed, including single-center design, modest sample sizes, and predominantly older populations, which may restrict generalization and reduce the strength of subgroup analyses. Other limitations are incomplete information on antihypertensive or autonomic modulating medications, limited assessment of lifestyle-related confounders, and in the second study, imaging follow-up based on clinical indication rather than a fixed schedule. In our third study, exclusion of patients with the most severe baseline disability may impact our results.

Future research should include larger multicenter cohorts with broader age distributions and more detailed characterization of treatment exposure, lifestyle factors, and comorbidities.

Our research offers original contributions to the understanding of blood pressure variability and autonomic dysfunction and their influence in cerebrovascular risk and recovery. By investigating SBP variability across both chronic and acute settings, and HRV during post stroke phase, a comprehensive understanding was formed on how hemodynamic instability and autonomic imbalance impact cerebral injury. The combined approach extends risk stratification beyond conventional mean blood pressure assessment and highlights the dynamic heart–brain interplay in ischemic and hemorrhagic stroke.

We bring a clinically oriented framework that treats cardiovascular instability as a measurable and relevant component of cerebrovascular disease, from prevention to acute management and rehabilitation. In primary prevention, we show that visit to visit SBP variability carries prognostic value for both ischemic and hemorrhagic stroke, supporting the practical idea that stable blood pressure control matters in addition to achieving target mean SBP. This helps shift clinical attention from isolated office readings toward longitudinal patterns, which can inform follow up intensity, adherence discussions, and medication strategies aimed at reducing large fluctuations.

In AIS, we extend this concept into the first week of hospitalization, a period in which the brain is especially vulnerable to hemodynamic swings. By linking higher SBP variability with early complications such as hemorrhagic transformation and infarct growth, particularly in patients treated with intravenous thrombolysis, we provide evidence that blood pressure management should emphasize stability and not only threshold based control. This supports more individualized bedside monitoring and may help identify patients who need closer surveillance or tighter control during the early post stroke phase.

We showed that HRV dynamics after acute ischemic stroke are clinically informative. Reduced vagal modulation and sustained sympathetic predominance are associated with poorer functional recovery and higher mortality, while improvement in autonomic balance over time aligns with better outcomes. This highlights HRV as a practical marker that can be derived from routine ECG or Holter monitoring to support prognostic assessment and follow up planning.

In conclusion, this thesis shows that SBPV and HRV offer independent and clinically relevant prognostic information across primary prevention, acute stroke care, and recovery. By incorporating variability assessment into routine practice, clinicians may improve risk stratification, individualize blood pressure management, and identify patients at higher risk of complications or poor recovery. Our findings support a more dynamic approach to stroke care, with the potential to enhance patient outcomes and more precise therapeutic strategies.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTAMENTUL VII, MEDICINA INTERNA II

OANA ELENA CIOLPAN



TEZĂ DE DOCTORAT
CORELAȚII CARDIO-NEUROLOGICE
ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

REZUMAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. IVAN MIHAELA VIVIANA
PROF. UNIV. DR. SIMU ADRIANA MIHAELA

Timișoara
2026

CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
PARTEA GENERALĂ.....	5
PARTEA SPECIFICĂ.....	8
Studiul 1: VARIABILITATEA TENSIUNII SISTOLICE DE LA O CONSULTAȚIE LA ALTA ȘI RISCUL DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ȘI HEMORAGIC.....	8
Studiul 2: VARIABILITATEA TENSIUNII SISTOLICE ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT: UN FACTOR PREDICTOR AL CREȘTERII INFARCTULUI ȘI AL TRANSFORMĂRII HEMORAGICE.....	10
Studiul 3: DINAMICA VARIABILITĂȚII FRECVENȚEI CARDIACE CA PREDICTOR AL RECUPERĂRII FUNCȚIONALE ȘI AL MORTALITĂȚII DUPĂ ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT.....	12
CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	14

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) rămâne o problemă majoră de sănătate la nivel mondial și se numără printre principalele cauze de deces și dizabilitate pe termen lung. Majoritatea cazurilor sunt reprezentate de AVC ischemic.

Hipertensiunea arterială (HTA) continuă să reprezinte cel mai important factor de risc modificabil pentru accidentul vascular cerebral și alte evenimente cardiovasculare, în special în subtipurile de AVC lacunar și aterotrombotic. Valorile susținut crescut ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) medii și variabilitatea crescută a TAS, frecvent observate în contextul accidentului vascular cerebral ischemic acut, sunt asociate în mod obișnuit cu HTA cronică preexistentă, aderența redusă la tratamentul antihipertensiv și răspunsurile fiziologice acute induse de stres.

Perturbarea reglării sistemului nervos autonom după accidentul vascular cerebral poate determina hiperactivitate simpatică sau reducerea activității parasimpatice, ambele afectând negativ stabilitatea cardiovasculară, potențialul de reabilitare și recuperarea funcțională pe termen lung.

Această teză își propune să identifice predictorii independenți ai accidentului vascular cerebral ischemic și hemoragic înainte de apariția acestuia, precum și în fazele acute și subacute, cu accent pe complicații și recuperarea funcțională. Studiile noastre investighează variabilitatea TAS și disfuncția autonomă, aceasta din urmă fiind evaluată cu ajutorul variabilității frecvenței cardiace, ca potențiali indicatori de prognostic.

Importanța acestei cercetări constă în evidențierea necesității unei monitorizări mai bune și a unei stabilizări mai eficiente a tensiunii arteriale (TA), împreună cu dezvoltarea unor strategii individualizate de reabilitare care să vizeze modularea autonomă ca parte integrantă a îngrijirii post-AVC. Având în vedere prevalența în creștere a bolilor cardiovasculare și provocările persistente în managementul AVC, identificarea unor markeri prognostici fiabili și a unor instrumente de management mai eficiente rămâne o prioritate în practica clinică modernă.

Această teză este alcătuită din trei studii care explorează variabilitatea TAS și disfuncția autonomă ca instrumente utilizabile în practica clinică pentru îmbunătățirea prevenției accidentului vascular cerebral, a evaluării riscului și a managementului post-AVC.

Primul studiu a investigat variabilitatea TAS de la vizită la vizită ca predictor al AVC și al mortalității de orice cauză la pacienți cu HTA preexistentă. Variabilitatea crescută s-a asociat independent cu un risc mai mare atât de accident vascular cerebral ischemic, cât și hemoragic. Aceste rezultate evidențiază relevanța evaluării variabilității TAS împreună cu valorile absolute ale acesteia și subliniază importanța obținerii unui control tensional stabil pentru reducerea riscului cerebrovascular.

Al doilea studiu a evaluat variabilitatea TAS în prima săptămână după AVC ischemic acut ca predictor independent al complicațiilor precoce post-AVC la pacienți tratați prin tromboliză intravenoasă, precum și la cei tratați conservator. O variabilitate mai mare a TAS s-a asociat semnificativ cu un risc crescut de extindere a infarctului și transformare hemoragică. Aceste rezultate susțin rolul variabilității TAS în managementul pacienților în perioada precoce post-AVC și importanța unui control mai strict al TA.

Al treilea studiu a evaluat parametrii variabilității frecvenței cardiace la momentul inițial și în cursul urmăririi precoce pentru a aprecia disfuncția sistemului nervos autonom după accidentul vascular cerebral ischemic acut și asocierea acesteia cu mortalitatea și recuperarea funcțională. Activitatea vagală redusă, asociată cu predominanță simpatică persistentă, s-a conturat ca predictor independent puternic al rezultatelor nefavorabile. Aceste date susțin rolul variabilității frecvenței cardiace ca marker prognostic și sugerează că strategiile terapeutice orientate spre restabilirea echilibrului autonom pot contribui la îmbunătățirea recuperării post-AVC.

Această teză a utilizat un design longitudinal, observațional, în cadrul celor trei studii. Primele două studii au cuantificat variabilitatea TAS pentru a evalua asocierea sa cu apariția ulterioară a AVC și cu complicațiile post-AVC. Al treilea studiu a evaluat disfuncția autonomă prin parametri ai variabilității frecvenței cardiace, incluzând atât parametri din domeniul timp, cât și din domeniul frecvență, și a analizat relația acestora cu recuperarea funcțională și supraviețuirea. Colectarea datelor s-a bazat pe măsurători ale TAS și monitorizare Holter ECG, iar fiecare studiu a aplicat criterii predefinite de includere și excludere pentru definirea populației analizate.

Variabilitatea TAS este un predictor independent important, arătând că valorile crescute între vizite la pacienții fără istoric de AVC se asociază cu risc mai mare de AVC, iar la pacienții cu AVC acut se asociază cu risc mai mare de mortalitate și complicații precoce, iar disfuncția autonomă indică prognostic funcțional clar nefavorabil la acești pacienți.

Împreună, aceste studii susțin importanța clinică a variabilității TAS și a variabilității frecvenței cardiace ca markeri prognostici în AVC. Dincolo de valorile absolute ale TAS, fluctuațiile acesteia oferă informații suplimentare de risc privind apariția AVC și complicațiile post-AVC, în timp ce variabilitatea frecvenței cardiace oferă informații asupra disfuncției sistemului nervos autonom, relevante pentru supraviețuire și recuperare funcțională. Aceste rezultate întăresc necesitatea monitorizării stabilității TA și a funcției autonome ca parte a evaluării riscului și a managementului post-AVC.

PARTEA GENERALĂ

Variabilitatea TAS descrie fluctuațiile TA în timp și poate fi măsurată la intervale diferite, de exemplu de la o zi la alta sau de la o vizită la alta. Variabilitatea TAS reprezintă un marker distinct al îmbătrânirii vasculare, al disfuncției endoteliale și al dezechilibrului autonom, în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau alte profile de risc înalt, chiar și după ajustarea pentru valoarea medie a TAS. Variabilitatea frecvenței cardiace surprinde reglarea autonomă din perspectiva ritmului cardiac. Frecvența cardiacă reprezintă un indicator al integrității și adaptabilității sistemului nervos autonom. În general, valori crescute ale variabilității frecvenței cardiace reflectă o capacitate de reglare mai flexibilă și mai reactivă, în timp ce valori scăzute sunt asociate frecvent cu diminuarea modulării autonome și cu un risc cardiovascular crescut.

Variabilitatea TAS și variabilitatea frecvenței cardiace au un rol important în boala cerebrovasculară. Riscul de accident vascular cerebral este influențat nu doar de hipertensiunea arterială susținută și de valorile crescute ale tensiunii arteriale medii, ci și de stabilitatea TA. În paralel, dezechilibrul autonom poate destabiliza controlul cardiovascular după un eveniment neurologic acut, influențând atât complicațiile, cât și traiectoriile recuperării pe termen mai lung.

Măsurarea TA reprezintă un indicator important în cercetarea și practica cardiovasculară și cerebrovasculară. TAS medie rămâne un indice esențial al încărcării hemodinamice cronice, însă nu surprinde instabilitatea din jurul acestei medii. Variabilitatea TAS oferă informații suplimentare prin cuantificarea dispersiei valorilor sistolice și furnizează date despre consistența și reglarea controlului tensional.

Variabilitatea TAS poate fi evaluată pe intervale de timp diferite. Variabilitatea TAS pe termen scurt se referă la variabilitatea din cursul unei zile și este de obicei evaluată pe parcursul a 24 de ore, utilizând măsurători repetate sau continue. Variabilitatea TAS pe termen mediu reflectă fluctuațiile pe durata a mai multor zile până la săptămâni și poate fi obținută din măsurători zilnice repetate în ambulatoriu sau din măsurători repetate în timpul internării. Variabilitatea TAS pe termen lung, definită ca variabilitate de la o vizită la alta pe durata lunilor până la ani, este obținută din vizite repetate în cadrul urmăririi clinice.

Analiza frecvenței cardiace evaluează modularea autonomă prin cuantificarea variațiilor dintre intervalele NN succesive, constituind un marker neinvaziv al reglării neurovegetative cardiovasculare. În practică, această evaluare se realizează prin metode complementare din domeniul timp, domeniul frecvență și prin tehnici neliniare. Parametrii din domeniul timp exprimă variabilitatea globală și fluctuațiile rapide, cei din domeniul frecvență descriu oscilațiile ritmice dependente de influențele autonome, iar metodele neliniare surprind complexitatea și capacitatea de adaptare a sistemului cardiovascular.

Analiza în domeniul timp reprezintă cea mai accesibilă abordare și se bazează pe prelucrarea statistică a intervalelor NN. SDNN reflectă variabilitatea globală și integrează influențele simpatice și parasimpatice. RMSSD evidențiază predominant activitatea vagală. MeanNN exprimă durata medie a intervalelor NN și se corelează cu frecvența cardiacă medie și tonusul autonom bazal. pNN50 este considerat un marker al modulării parasimpatice. În monitorizările prelungite, SDANN și indexul SDNN sunt utile pentru aprecierea variabilității pe termen lung.

Analiza spectrală descompune semnalul în componente VLF, LF și HF. VLF reflectă oscilații lente, LF exprimă modularea autonomă globală și activitatea baroreflexă, iar HF este corelată cu aritmia sinusală respiratorie și tonusul parasimpatic. Raportul LF/HF necesită interpretare prudentă.

Analiza corectă a variabilității TAS începe cu un proces bine definit, deoarece diferențele procedurale pot genera variabilitate artificială. Măsurătorile trebuie obținute în condiții comparabile, incluzând o postură constantă, o perioadă de repaus adecvată, aceeași poziție și susținere a brațului, dimensiunea adecvată a manșetei și același tip de dispozitiv. Momentul măsurării în raport cu mesele, consumul de cafeină, exercițiul fizic și administrarea tratamentului antihipertensiv ar trebui de asemenea să fie cât mai constant posibil. Variabilitatea TAS poate fi calculată prin deviație standard, coeficient de variație sau variabilitate independentă de medie, însă interpretarea trebuie să țină cont întotdeauna de faptul că o variabilitate crescută poate coexista cu o TAS medie aparent controlată și totuși să indice un control inadecvat și un risc cardiovascular crescut. Alegerea mediului de monitorizare și a intervalului de timp este de asemenea importantă. Variabilitatea TAS pe termen scurt necesită, de regulă, monitorizare ambulatorie sau măsurători dese pe parcursul a 24 de ore, variabilitatea TAS pe termen mediu se poate baza pe monitorizare la domiciliu în zile consecutive sau pe măsurători repetate în spital, iar variabilitatea TAS pe termen lung depinde de vizite repetate în clinică efectuate după protocoale comparabile. Datele lipsă, intervalele neregulate și schimbările de dispozitiv pot distorsiona estimările, astfel încât documentarea acestor factori este importantă pentru comparații valide în timp.

Pentru variabilitatea frecvenței cardiace, o analiză exactă necesită detectarea corectă a bătăilor cardiace și un protocol de înregistrare bine definit. Înregistrările scurte pot fi utile pentru evaluări controlate ale răspunsului autonom imediat, în timp ce înregistrările mai lungi surprind tiparele circadiene și influențele fiziologice mai ample. Analiza trebuie să țină cont de postură, nivelul de activitate, durata înregistrării, frecvența de eșantionare, tiparele respiratorii și momentul administrării medicației, indiferent de dispozitivul utilizat pentru măsurarea variabilității frecvenței cardiace. Variabilitatea frecvenței cardiace trebuie interpretată în context și nu ca marker diagnostic izolat, deoarece vârsta, somnul, patologiiile

asociate, medicația și stresul pot modifica variabilitatea frecvenței cardiace independent de o patologie autonomă intrinsecă.

Variabilitatea TAS poate crește din cauza nerespectării protocolului, iar estimările bazate pe puține măsurători, intervale neregulate de urmărire sau contexte mixte, precum domiciliu și cabinet, sunt mai puțin stabile și mai dificil de comparat între indivizi și studii. Modificările de la o zi la alta ale activității, a somnului și stresul pot influența substanțial tiparele TAS. Deviația standard poate fi corelată cu valori mai mari ale TAS medii, în timp ce indicii ajustați la medie pot reduce, dar nu pot elimina complet această dependență. Raportarea intervalului de timp, a numărului de măsurători, a contextului și a TAS medii este de mare importanță, iar variabilitatea TAS trebuie considerată complementară controlului tensional susținut, nu un substitut al acesteia.

Variabilitatea frecvenței cardiace are limitări legate de calitatea semnalului, preprocesare și heterogenitatea metodologică. Acuratețea seriilor de intervale RR poate fi compromisă de artefacte de mișcare, contact deficitar al electrozilor și frecvență insuficientă de eșantionare, ceea ce poate distorsiona indicii din domeniul timp și din domeniul frecvență. Deciziile de preprocesare pot modifica rezultatele într-o măsură comparabilă cu diferențele fiziologice reale.

Variabilitatea TAS completează valoarea medie a tensiunii arteriale în aprecierea controlului hemodinamic și a riscului vascular. La pacienții cu accident vascular cerebral, mai ales în faza acută, instabilitatea tensională se asociază cu prognostic funcțional nefavorabil, inclusiv după revascularizare sau în hemoragia intracerebrală, necesitând monitorizare terapeutică riguroasă.

În unitățile de stroke, variabilitatea frecvenței cardiace este utilizată din ce în ce mai mult ca instrument prognostic, deoarece accidentul vascular cerebral acut poate perturba echilibrul autonom. Disfuncția autonomă precoce evaluată prin variabilitatea frecvenței cardiace a fost asociată cu rezultate funcționale mai slabe, iar variabilitatea frecvenței cardiace poate fi adesea derivată din monitorizarea ECG de rutină sau din monitorizarea Holter ECG disponibilă la pacienții spitalizați. Evaluarea repetată a variabilității frecvenței cardiace în primele zile post-AVC poate furniza informații suplimentare față de examenul neurologic și imagistic. În perioada de reabilitare, indicii variabilității frecvenței cardiace au fost corelați cu rezultatele funcționale, sugerând că recuperarea autonomă poate reprezenta o componentă relevantă a rezilienței sistemice și ar putea fi monitorizată împreună cu evaluările motorii și cognitive pentru a ghida planificarea urmăririi și strategia de reabilitare.

Progresele tehnologice permit monitorizarea extinsă a variabilității TAS și a variabilității frecvenței cardiace prin dispozitive portabile.

PARTEA SPECIFICĂ

Teza noastră este alcătuită din trei studii originale, dintre care două s-au concentrat asupra variabilității TAS, evaluând variabilitatea TAS de la vizită la vizită ca predictor independent al AVC ischemic și hemoragic și analizând variabilitatea pe termen mediu a TAS ca predictor independent al complicațiilor ischemice și hemoragice precoce după AVC ischemic acut. Un al treilea studiu a investigat dezechilibrul autonom după AVC ischemic acut prin utilizarea parametrilor variabilității frecvenței cardiace, pentru a evidenția relația dintre disfuncția autonomă, recuperarea funcțională și supraviețuire.

Studiul 1: VARIABILITATEA TENSIUNII ARTERIALE SISTOLICE DE LA VIZITĂ LA VIZITĂ ȘI RISCUL DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ȘI HEMORAGIC

Studiul nostru a urmărit să investigheze dacă variabilitatea TAS de la vizită la vizită, dincolo de valoarea medie a acesteia, poate servi ca predictor independent al accidentului vascular cerebral ischemic și hemoragic, precum și al mortalității, la persoane hipertensive fără antecedente de AVC. Un lot prospectiv a fost evaluat în ambulator. Lotul a fost format din 208 adulți hipertensivi fără antecedente de AVC, iar pacienții au fost monitorizați timp de trei ani, cu vizite la fiecare trei luni, însumând un maximum de 12 vizite. Valorile TAS în cabinet au fost obținute printr-un protocol standardizat, constând în media aritmetică a două măsurători, iar dacă primele două valori difereau cu mai mult de 10 mmHg, s-a efectuat o a treia măsurătoare, iar pentru ultimele două măsurători s-a efectuat media aritmetică. Variabilitatea TAS de la vizită la vizită a fost cuantificată prin deviația standard a valorilor obținute pe parcursul perioadei de urmărire.

La compararea categoriilor de variabilitate a TAS s-a evidențiat un trend clar. În grupul cu variabilitate redusă, evenimentele cerebrovasculare au fost mai rare și limitate la AVC ischemic, fără cazuri de AVC hemoragic. În grupul cu variabilitate crescută, accidentele vasculare cerebrale ischemice și hemoragice au fost mai frecvente. Grupul cu variabilitate foarte crescută a prezentat cea mai mare frecvență a complicațiilor, susținând existența unei relații proporționale între variabilitatea TAS și evenimentele adverse cerebrovasculare.

Analiza statistică a confirmat variabilitatea TAS ca factor prognostic dominant. În modelul de regresie logistică, variabilitatea TAS a prezentat o asociere puternică cu incidența AVC, în timp ce TAS medie nu a demonstrat o relație independentă semnificativă statistic. Același tipar a fost menținut și în analizele de tip timp-până-la-eveniment, unde o variabilitate mai mare a TAS a corespuns unui risc semnificativ crescut pentru subtipurile de AVC. Categoria cu cea mai mare variabilitate a prezentat un risc crescut de AVC ischemic și

un risc și mai accentuat de AVC hemoragic comparativ cu grupul cu variabilitate redusă, evidențiind o asocieră mai pronunțată cu evenimentele hemoragice.

Analizele de supraviețuire au adăugat un context clinic relevant. Supraviețuirea fără AVC a diferit semnificativ între grupurile de variabilitate, evenimentele apărând mai precoce în grupul cu variabilitate foarte mare. Decesele au fost atribuite cauzelor neurologice, în principal accidentelor vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice fatale și complicațiilor asociate, legând variabilitatea TAS nu doar de incidența accidentului vascular cerebral, ci și de supraviețuire.

În ceea ce privește comorbiditățile, vârsta mai înaintată a fost mai frecventă în categoriile cu variabilitate crescută, iar alte afecțiuni, precum dislipidemia, boala cronică de rinichi și boala coronariană, au fost mai prevalente în grupul cu variabilitate foarte mare. Chiar și în prezența acestor corelații, variabilitatea TAS și-a menținut valoarea predictivă independentă în modelele multivariate, susținând ideea că variabilitatea surprinde o dimensiune de risc care nu este explicată complet de TAS medie sau de profilul standard al comorbidităților.

Creșterea variabilității TAS de la vizită la vizită este în concordanță cu expunerea repetată a vaselor cerebrale la stres parietal intermitent. Fluctuațiile încărcării sistolice pot amplifica disfuncția endotelială, pot favoriza rigiditatea arterială și pot destabiliza integritatea vaselor mici, procese care cresc plauzibil susceptibilitatea atât la leziuni ischemice, prin progresia aterosclerotică și eveniment tromboembolic, cât și la evenimente hemoragice, prin fragilitatea peretelui vascular și riscul de ruptură. Asocieră mai puternică observată cu AVC hemoragic este în acord cu datele cunoscute care arată că ascensiunile bruște ale tensiunii sistolice și variațiile mari de presiune pot fi deosebit de nocive pentru vasele predispuse la ruptură.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu literatura actuală, subliniind că variabilitatea tensiunii arteriale de la o vizită la alta poate avea un rol la fel de important ca tensiunea arterială medie în aprecierea riscului de AVC. Dovezile provenite din studii de cohortă de mari dimensiuni au asociat creșterea variabilității TAS de la vizită la vizită cu o incidență mai mare a AVC, susținând faptul că variabilitatea TAS reprezintă mai mult decât un simplu „zgomot” de măsurare și consolidând relevanța sa pentru stratificarea riscului cerebrovascular pe termen lung.

Implicațiile practice susțin strategii de management care urmăresc nu doar reducerea TAS medii, ci și stabilizarea valorilor TAS în timp, posibil prin optimizarea aderenței la tratament și a stilului de viață. Persistă însă constrângeri importante. Dimensiunea coortei a fost modestă și provenită dintr-un singur centru, iar variabilitatea TAS de la vizită la vizită poate fi influențată de protocolul de măsurare, intervalul dintre vizite și modificările tratamentului pe parcursul urmăririi. Aceste limitări susțin necesitatea unor cercetări viitoare

axate pe evaluarea pragurilor și testarea ipotezei că intervențiile care reduc specific variabilitatea TAS se traduc prin mai puține accidente vasculare cerebrale și o supraviețuire îmbunătățită.

În ansamblu, acest studiu indică rolul important al variabilității TAS ca predictor independent al accidentului vascular cerebral și al mortalității. Independent de alți factori, o variabilitate crescută a TAS s-a asociat cu un risc mai mare atât de AVC ischemic, cât și hemoragic. În grupul cu variabilitate foarte mare am observat cel mai rapid declin al probabilității de supraviețuire, în timp ce în grupul cu variabilitate redusă s-a menținut constant o probabilitate ridicată de supraviețuire. Aceste rezultate susțin importanța controlului adecvat al TAS și subliniază importanța abordării variabilității TAS, nu doar a valorilor medii, în practica clinică.

Studiul 2: VARIABILITATEA TAS ÎN AVC ISCHEMIC ACUT: PREDICTOR AL EXTINDERII INFARCTULUI ȘI AL TRANSFORMĂRII HEMORAGICE

Studiul nostru a investigat dacă variabilitatea TAS în prima săptămână după AVC ischemic acut poate fi un predictor pentru complicații, cu accent pe transformarea hemoragică și extinderea ariei de infarct. Întrebarea principală nu a fost dacă valorile crescute ale TAS sunt dăunătoare, aspect deja bine stabilit, ci dacă variabilitatea TAS în zilele imediat următoare accidentului vascular cerebral oferă informații prognostice suplimentare care pot fi utilizate pentru îmbunătățirea managementului.

Un lot prospectiv de pacienți internați cu AVC ischemic acut a fost urmărit în primele șapte zile de spitalizare. TAS a fost măsurată repetat în fiecare zi, printr-un protocol standardizat, permițând o descriere detaliată a dinamicii tensionale în faza acută. Variabilitatea pe termen mediu a TAS a fost cuantificată printr-o abordare simplă și accesibilă clinic, respectiv deviația standard a valorilor sistolice colectate pe parcursul săptămânii. Pacienții au fost, de asemenea, stratificați în funcție de strategia terapeutică, fiind separați cei tratați conservator de cei tratați prin tromboliză intravenoasă, întrucât terapia de reperfuție poate modifica atât obiectivele hemodinamice, cât și profilul de risc pentru complicațiile hemoragice.

Complicațiile au fost evaluate imagistic prin tomografie computerizată repetată, efectuată în perioada de spitalizare. Au fost observate diferențe clare ale variabilității TAS între pacienții care au dezvoltat complicații și cei care nu au prezentat astfel de evenimente. Variabilitatea mai mare a caracterizat pacienții care au dezvoltat transformare hemoragică și, de asemenea, pe cei care au prezentat extindere a ariei de infarct. Relația nu a fost limitată la un număr redus de valori extreme. A fost evidențiat un model ascendent între categoriile cu variabilitate în creștere, în care rata complicațiilor a crescut progresiv pe măsură ce

variabilitatea TAS a devenit mai ridicată. Acest tipar susține relevanța clinică a variabilității ca predictor semnificativ al complicațiilor.

Atunci când subgrupurile terapeutice au fost analizate separat, variabilitatea TAS a rămas importantă. La pacienții tratați conservator, variabilitatea crescută s-a asociat puternic cu transformarea hemoragică. Asocierea cu extinderea infarctului nu a fost demonstrată clar în acest subgrup, sugerând că mecanismele care determină extinderea infarctului pot fi diferite în absența terapiei de reperfuzie sau că efectele variabilității asupra progresiei infarctului sunt mai reduse și mai dificil de detectat în contextul managementului conservator.

La pacienții tratați prin tromboliză intravenoasă, variabilitatea TAS s-a asociat atât cu transformarea hemoragică, cât și cu extinderea infarctului. Această constatare este intuitivă din punct de vedere clinic, deoarece tromboliza crește vulnerabilitatea la sângerare, iar modificările de perfuzie după reperfuzie pot face țesutul ischemic mai sensibil la instabilitatea hemodinamică. În acest context, TAS instabilă poate contribui la alterarea barierei hemato-encefalice și la leziunea de reperfuzie, crescând astfel probabilitatea transformării hemoragice. În același timp, creșterile și scăderile repetate ale presiunii de perfuzie pot agrava dezechilibrul dintre necesarul tisular și aportul microvascular, contribuind la extinderea leziunii ischemice.

Variabilitatea TAS și-a păstrat valoarea prognostică independentă chiar și după ajustarea pentru variabile clinice de bază și factori de risc cardiovasculari. Comorbiditățile tradiționale nu au explicat în mod constant apariția acestor complicații în modele statistice, în timp ce variabilitatea tensiunii arteriale a continuat să prezinte o relație robustă cu transformarea hemoragică în toate grupele terapeutice și cu extinderea infarctului la pacienții tratați prin tromboliză. Acest lucru subliniază faptul că variabilitatea surprinde o dimensiune de risc care poate fi omisă atunci când atenția este concentrată exclusiv pe ținte tensionale individuale sau pe valori medii.

Implicațiile practice includ o atenție mai mare acordată dinamicii tensiunii arteriale în prima săptămână de spitalizare, nu doar în faza hiperacută. Măsurătorile repetate sunt deja efectuate în multe unități de stroke. Calcularea unor parametri simpli de variabilitate poate ajuta la identificarea pacienților cu risc mai mare de transformare hemoragică sau extindere a infarctului, în special în rândul celor tratați prin tromboliză. Acest lucru ar putea susține strategii hemodinamice mai individualizate care să urmărească un control tensional mai bun.

Studiul nostru prezintă mai multe limitări. Cohorta a provenit dintr-un singur centru și a inclus un număr moderat de pacienți. Imagistica de urmărire a fost realizată în funcție de indicația clinică și nu la momente fixe, ceea ce reflectă practica reală, dar introduce heterogenitate în detectarea extinderii infarctului și a transformării hemoragice. Pacienții supuși trombectomiei mecanice au fost excluși, astfel încât concluziile nu pot fi extinse la

populațiile tratate prin reperfuzie endovasculară, unde țintele tensionale și fiziologia reperfuziei diferă. Variabilitatea a fost definită prin deviația standard, o alegere practică, dar nu singura posibilă.

Acest studiu susține variabilitatea TAS în prima săptămână după AVC ischemic acut ca predictor independent al transformării hemoragice și al extinderii ariei de infarct, cu o relevanță deosebit de mare la pacienții tratați prin tromboliză intravenoasă. Rezultatele noastre întăresc conceptul că managementul acut al tensiunii arteriale trebuie să ia în considerare stabilitatea acesteia alături de valorile absolute și motivează cercetări viitoare care să testeze dacă strategiile țintite de reducere a variabilității se pot traduce prin mai puține complicații și rezultate post-AVC mai bune.

Studiul 3: DINAMICA VARIABILITĂȚII FRECVENȚEI CARDIACE CA PREDICTOR AL RECUPERĂRII FUNCȚIONALE ȘI AL MORTALITĂȚII DUPĂ AVC ISCHEMIC ACUT

Obiectivul principal al celui de-al treilea studiu a fost evaluarea modului în care variabilitatea frecvenței cardiace se modifică în timp după AVC ischemic acut și dacă schimbările autonome post-AVC pot prezice recuperarea funcțională și mortalitatea în primele trei luni. Pentru a investiga acest aspect, am utilizat măsurători ale variabilității frecvenței cardiace ca metodă neinvazivă de evaluare a echilibrului simpatovagal, pornind de la ipoteza că predominanța simpatică și reducerea activității parasimpatice pot agrava recuperarea neurologică și pot crește riscul de deces pe termen scurt.

Studiul nostru prospectiv observațional a urmărit pacienți cu AVC ischemic acut confirmat, tratați conform ghidurilor actuale. Variabilitatea frecvenței cardiace a fost evaluată prin monitorizare Holter ECG pe 24 de ore, la trei momente standardizate: în primele 72 de ore, la o lună și la trei luni. Statusul funcțional a fost evaluat în aceleași momente prin scala Rankin modificată, iar rezultatul funcțional a fost clasificat în recuperare bună versus recuperare nefavorabilă. Au fost excluși pacienții cu fibrilație atrială, flutter atrial, extrasistolie frecventă, infarct miocardic recent, AVC anterior, hemoragie intracerebrală sau lipsă de urmărire.

Pe parcursul celor trei luni, variabilitatea a crescut, iar echilibrul dintre influențele simpatică și parasimpatice s-a deplasat într-o direcție favorabilă. Valorile SDNN au crescut progresiv, puterea HF a crescut, puterea LF a scăzut, iar raportul LF/HF s-a redus, toate acestea indicând diminuarea predominanței simpatică și creșterea activității parasimpatice pe măsură ce recuperarea a progresat. Statusul funcțional s-a ameliorat, iar valorile scalei Rankin modificate au indicat reducerea gradului de dizabilitate în perioada de urmărire, susținând relevanța clinică a restaurării autonome în faza subacută.

Variabilitatea frecvenței cardiace s-a corelat strâns cu rezultatul funcțional la fiecare moment de evaluare. Valorile mai mari ale SDNN s-au corelat puternic cu scoruri mai bune pe scala Rankin modificata pe parcursul urmăririi, indicând că o recuperare autonomă globală mai bună s-a asociat cu un grad mai redus de dizabilitate. În schimb, valori mai mari ale puterii LF și ale raportului LF/HF s-au asociat cu un rezultat funcțional mai nefavorabil, în concordanță cu modelul în care predominanța simpatică persistentă și diminuarea modulării vagale însoțesc o recuperare neurologică mai slabă.

SDNN s-a evidențiat ca predictor independent al rezultatului funcțional nefavorabil la momentul inițial, la o lună și la trei luni, demonstrând o valoare predictivă constantă atât în faza acută, cât și în cea subacută. Raportul LF/HF a contribuit de asemenea la valoarea prognostică, indicând că nu doar nivelul absolut al disfuncției autonome, ci și direcția echilibrului autonom contează pentru recuperarea pe termen mai lung.

Analizele de mortalitate au adăugat o dimensiune suplimentară de interpretare prin legarea markerilor autonomi de supraviețuire. Numărul deceselor a crescut pe parcursul urmăririi și s-a asociat atât cu povara comorbidităților, cât și cu disfuncția variabilității frecvenței cardiace. Boala coronariană, insuficiența cardiacă, boala cronică de rinichi și hipertensiunea arterială s-au numărat printre condițiile clinice asociate cu un risc mai mare de mortalitate, reflectând interacțiunea dintre leziunea cerebrovasculară și vulnerabilitatea cardiovasculară. Împreună cu aceste comorbidități, parametrii variabilității frecvenței cardiace au adăugat informație de risc, valorile mai mici ale SDNN și raportul LF/HF mai mare la evaluările fiind asociate cu mortalitatea. Această combinație sugerează un profil fiziopatologic caracterizat prin activare simpatică susținută și modulare vagală redusă, care poate crește stresul cardiovascular și reduce adaptabilitatea fiziologică într-o perioadă în care complicațiile post-AVC rămân frecvente.

Variabilitatea frecvenței cardiace derivată din monitorizarea Holter poate furniza o evaluare obiectivă a funcției autonome după AVC ischemic acut. Variabilitatea globală redusă și predominanța simpatică persistentă pot identifica pacienții cu risc crescut de recuperare funcțională slabă și mortalitate, iar aceste informații pot fi utilizate pentru individualizarea reabilitării. Un aspect important este faptul că prognosticul nu este definit doar de o singură determinare inițială precoce a variabilității frecvenței cardiace, ci și de traiectoria recuperării autonome pe parcursul primelor luni.

Studiul nostru are mai multe limitări care restrâng generalizarea rezultatelor. Variabilitatea frecvenței cardiace este sensibilă la factori care nu au fost surprinși complet în protocol, inclusiv calitatea somnului, activitatea fizică, stresul emoțional și efectele medicației, iar acești factori pot influența evoluția în timp. Perioada de urmărire a fost limitată la trei luni, ceea ce lasă loc pentru studii viitoare privind recuperarea autonomă pe termen mai lung și pentru evaluarea posibilității ca intervențiile care modifică variabilitatea frecvenței

cardiace să îmbunătățească rezultatele, nu doar să le prezică. Chiar și în aceste condiții, studiul poziționează dinamica variabilității frecvenței cardiace ca marker clinic, care leagă echilibrul autonom de dizabilitate și de supraviețuire pe termen scurt după AVC ischemic acut.

CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Această teză a explorat semnificația prognostică a variabilității TAS și a variabilității frecvenței cardiace în prevenția, managementul acut și recuperarea după AVC. În cele trei studii clinice, am analizat variabilitatea TAS de la vizită la vizită la pacienți hipertensivi, variabilitatea pe termen scurt a TAS în prima săptămână după AVC ischemic acut și dinamica variabilității frecvenței cardiace în faza post-AVC precoce. Aceste investigații oferă o perspectivă integrată asupra modului în care instabilitatea hemodinamică și dezechilibrul autonom contribuie la riscul cerebrovascular, la leziunea structurală cerebrală și la rezultatul funcțional.

Această teză și-a atins cu succes obiectivele principale prin evaluarea și corelarea variabilității pe termen lung a TAS, a instabilității hemodinamice din faza acută și a disfuncției autonome post-AVC. Lucrarea noastră oferă perspective noi asupra interacțiunii dintre controlul cardiovascular sistemic și leziunea cerebrală. Rezultatele noastre susțin faptul că parametrii de variabilitate sunt markeri clinici relevanți care surprind instabilitatea ce nu este reflectată de valorile medii.

Se remarcă mai multe limitări, inclusiv studiul efectuat la un singur centru, dimensiunile moderate ale eșantioanelor și predominanța populațiilor vârstnice, care pot restrânge generalizarea și pot reduce forța analizelor pe subgrupuri. Alte limitări includ informațiile incomplete privind tratamentele antihipertensive sau cele care modulează funcția autonomă, evaluarea limitată a factorilor de stil de viață și, în al doilea studiu, imagistica de urmărire bazată pe indicația clinică și nu pe un interval fix. În al treilea studiu, excluderea pacienților cu cel mai sever grad de dizabilitate la momentul inițial poate influența rezultatele obținute.

Cercetările viitoare ar trebui să includă cohorte multicentrice mai mari, cu distribuții mai largi ale vârstei și o caracterizare mai detaliată a tratamentului, a stilului de viață și a comorbidităților.

Cercetarea noastră aduce contribuții originale la înțelegerea variabilității tensiunii arteriale și a disfuncției autonome, precum și a influenței acestora asupra riscului cerebrovascular și a recuperării. Prin studierea variabilității tensiunii arteriale sistolice atât în contextul afecțiunilor cronice, cât și al celor acute, precum și a variabilității ritmului cardiac în faza post-accident vascular cerebral, s-a ajuns la o înțelegere cuprinzătoare a modului în care instabilitatea hemodinamică și dezechilibrul autonom afectează leziunile cerebrale.

Abordarea combinată extinde stratificarea riscului dincolo de evaluarea convențională a tensiunii arteriale medii și evidențiază interacțiunea dinamică dintre inimă și creier în cazul accidentului vascular cerebral ischemic și hemoragic.

Oferim un cadru orientat clinic care tratează instabilitatea cardiovasculară ca o componentă măsurabilă și relevantă a bolii cerebrovasculare, de la prevenire la managementul acut și reabilitare. În prevenția primară, demonstrăm că variabilitatea SBP de la o vizită la alta are valoare prognostică atât pentru accidentul vascular cerebral ischemic, cât și pentru cel hemoragic, susținând ideea practică că controlul stabil al tensiunii arteriale este important pe lângă atingerea TAS medii țintă. Acest lucru ajută la mutarea atenției clinice de la măsurătorile izolate efectuate în cabinet către tiparele longitudinale, care pot informa intensitatea urmăririi, discuțiile privind aderența și strategiile de medicație menite să reducă fluctuațiile mari.

În cazul accidentului vascular cerebral ischemic acut, extindem acest concept în prima săptămână de spitalizare, o perioadă în care creierul este deosebit de vulnerabil la oscilațiile hemodinamice. Prin corelarea variabilității crescute a TAS cu complicații precoce, precum transformarea hemoragică și extinderea infarctului, în special la pacienții tratați cu tromboliză intravenoasă, oferim dovezi că gestionarea tensiunii arteriale ar trebui să pună accentul pe stabilitate și nu doar pe controlul bazat pe praguri. Acest lucru susține o monitorizare mai individualizată la patul pacientului și poate ajuta la identificarea pacienților care au nevoie de supraveghere mai atentă sau de un control mai strict în faza post-accident vascular cerebral timpurie.

Am demonstrat că dinamica variabilității ritmului cardiac după un accident vascular cerebral ischemic acut este informativă din punct de vedere clinic. Modulația vagală redusă și predominanța simpatică susținută sunt asociate cu o recuperare funcțională mai slabă și o mortalitate mai ridicată, în timp ce îmbunătățirea echilibrului autonom în timp se aliază cu rezultate mai bune. Acest lucru evidențiază variabilitatea ritmului cardiac ca pe un marker practic care poate fi obținut din ECG de rutină sau monitorizarea Holter pentru a sprijini evaluarea prognostică și planificarea urmăririi.

În concluzie, această teză arată că variabilitatea TAS și variabilitatea frecvenței cardiace oferă informații prognostice independente și relevante clinic pe întregul parcurs al prevenției primare, al fazei acute și subacute a accidentului vascular cerebral și recuperării. Prin integrarea evaluării variabilității în practica de rutină, clinicienii pot îmbunătăți stratificarea riscului, pot individualiza managementul tensiunii arteriale și pot identifica pacienții cu risc crescut de complicații sau recuperare nefavorabilă. Rezultatele noastre susțin o abordare mai dinamică în managementul accidentului vascular cerebral, cu

potențialul de a îmbunătăți evoluția post-AVC și de a permite strategii terapeutice mai precise.