

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 05.02.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 27.02.2018

© Akademia Medycyny

Oś mózg-serce

The brain-heart interaction

Wojciech Dąbrowski¹, Małgorzata Barud¹, Dorota Siwicka¹,
Magdalena Bielacz²

¹ Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Zakład Pielęgniarstwa, Instytut Turystyki i Rekreacji, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Szymona Szymonowica w Zamościu



Streszczenie

Zaburzenia rytmu serca oraz nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny są częstymi powikłaniami urazów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zależność ta jest powszechnie znana jako oś mózg-serce. Patomechanizm tych zaburzeń nie jest do końca określony, zaś spośród zasadniczych przyczyn wymienia się między innymi: dysproporcję pomiędzy aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego, nadmierne zwiększenie stężenia hormonów stresu we krwi oraz uogólnioną reakcję zapalną ustroju. Celem pracy jest przedstawienie problemu indukowanej urazem OUN dysfunkcji mięśnia sercowego w aspekcie chorych leczonych w warunkach intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 298-303.*

Słowa kluczowe: oś mózg-serce, zaburzenia rytmu serca, uraz mózgu

Abstract

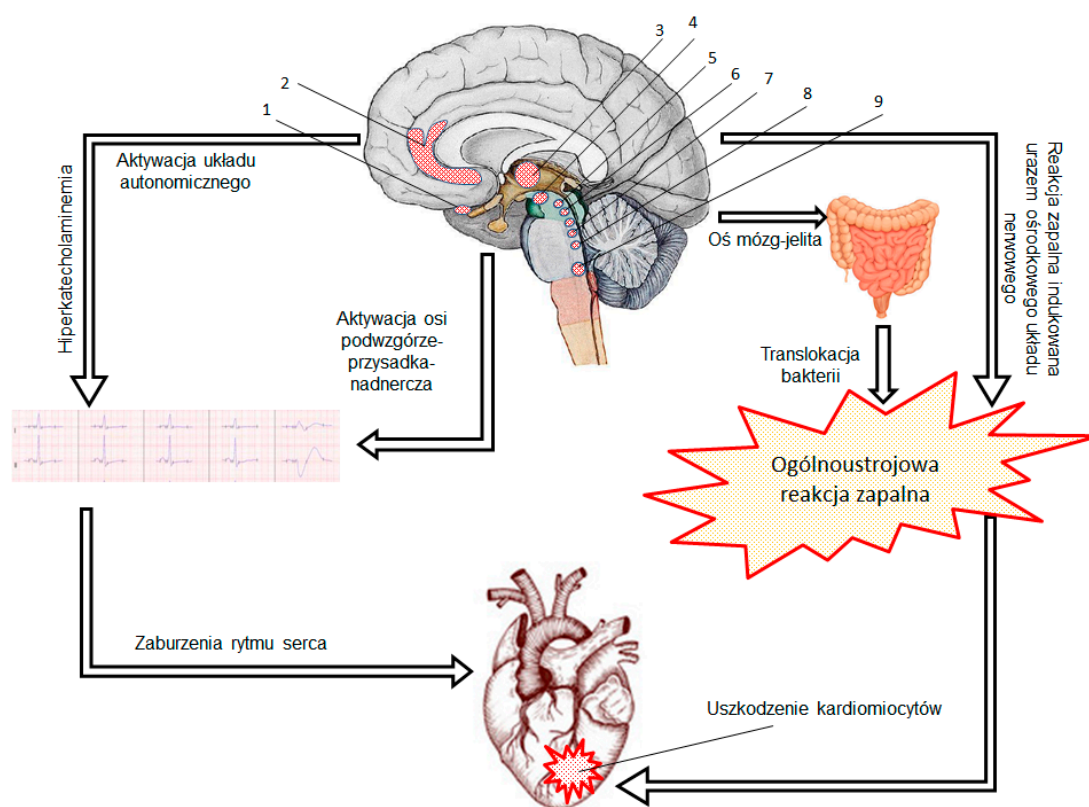
Cardiac arrhythmias and electrocardiographic abnormalities are frequent complication in patients with cerebral injury. This relation is well known as “the brain-heart interaction”. The precise patomechanisms of the brain-heart interaction have been still uncertain, however downregulation of autonomic nervous system, high blood stress hormone concentrations and general inflammatory response have been suggested as the most probably reason of brain-induced cardiac dysfunction. The main purpose of the present study was to analyse the brain-heart interaction in critically ill patients. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 298-303.*

Keywords: the brain-heart interaction, cardiac arrhythmias, brain injury

Wstęp

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest skomplikowaną strukturą zawierającą liczne ośrodki sterujące funkcjami wielu narządów, w tym mięśnia sercowego. Wiadomo, że struktury takie jak okolica przedczołowa, prążek krańcowy ciała migdałowatego, boczna część podwzgórza i środkowa część wzgórza, istota szara okolicy wodociągu mózgu, miejsce sinawe, jądro

pasma samotnego, jądro przykomorowe, pień mózgu czy też śródmózgowie są ośrodkami regulującymi autonomiczny układ nerwowy. Interakcje pomiędzy funkcjonowaniem mózgu a mięśniem sercowym znane są powszechnie jako oś mózg-serce (rycina 1). Wiele patologii OUN indukuje zaburzenia funkcji mięśnia sercowego. Pojawiające się w wyniku urazu lub chorób mózgu (TBI – *traumatic brain injury*) zaburzenia rytmu serca mogą prowadzić do istotnej niewydolno-



Rycina 1. Ogólny schemat zależności mózg-serce; 1 – ciało migdałowe, 2 – zakręt przedni, okolica przedczołowa, 3 – wzgórze, 4 – podwzgórze, 5 – istota szara okolicy wodociągu mózgu, 6 – konar mózgu, 7 – miejsce sinawe, 8 – jądra pnia mózgu, 9 – jądro pasma samotnego

Figure 1. Schematic diagram of mechanisms for brain-heart interaction following the brain injury; 1 – the amygdala, 2 – anterior cingulate cortex, median prefrontal cortex, 3 – thalamus, 4 – hypothalamus, 5 – periaqueductal grey, 6 – cerebral pedunculus, 7 – locus coeruleus, 8 – nuclei of the brainstem, 9 – solitary nucleus

Źródło/Source: Fragment EKG użyty za zgodą wydawnictwa ELSEVIER z artykułu w J. Electrocardiol [11] – zgoda nr 4303830273135 / Part of ECG reproduced and adapted from J. Electrocardiol [11] – ELSEVIER agreement No 4303830273135.

ści hemodynamicznej lub stanowić przyczynę nagłej śmierci sercowej (SCD – *sudden cardiac death*) [1-7]. Różnego rodzaju arytmie obserwuje się także u osób przeżywających silne emocje lub stres [8,9]. Zależności te w sposób jednoznaczny dowodzą istotnej zależności pomiędzy czynnością mózgu a funkcją mięśnia sercowego.

Skala problemu

Zaburzenia rytmu serca notuje się u 12-90% chorych leczonych z powodu patologii wewnątrzczaszkowej, przy czym zarówno częstość, jak i rodzaj zaburzeń

rytmu serca zależy od rodzaju i umiejscowienia patologii wewnątrzczaszkowej [1-3,10-14]. Należy przy tym zaznaczyć, że indukowane patologią wewnątrzczaszkową arytmie występują nie tylko u chorych leczonych z powodu różnych chorób kardiologicznych, lecz także u chorych, u których nie występowały w przeszłości żadne dolegliwości kardiologiczne. Spośród najczęściej wymienianych zaburzeń elektrokardiograficznych najczęściej notowanym jest napadowe migotanie przedsionków, jednak stosunkowo często obserwuje się też zmienność rytmu serca (HRV – *heart rate variability*), tachykardię, zaburzenia repolaryzacji komórek manifestujące się wydłużeniem skorygowa-

nego odcinka QT, zmiany w morfologii odcinka ST oraz załamek T, a także liczne dodatkowe pobudzenia nadkomorowe i komorowe [11-15]. Częstość tych zaburzeń istotnie koreluje z niekorzystnym końcowym wynikiem leczenia nie tylko w trakcie leczenia chorego w warunkach szpitalnych, lecz także w okresie do roku po jego zakończeniu [1-3,13,14,16]. Interesującym jest przy tym fakt, że istotnie większe zaburzenia elektrokardiograficzne obserwuje się u chorych z patologią wewnątrczaszkową po stronie prawej [11,17]. Wymienia się wiele czynników sprzyjających indukowanym przez patologię mózgową zaburzeniom rytmu serca, jednak podeszły wiek chorego, zaburzenia rytmu serca i repolaryzacji komórek w przeszłości oraz różnego rodzaju zmiany elektrokardiograficzne przy przyjęciu są najważniejszymi czynnikami sprzyjającymi wspomnianej patologii [15]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wydłużenie odcinka QT powyżej 500 ms znacząco zwiększa śmiertelność u chorych leczonych z powodu innych niż mózgową patologii [18]. Takie wydłużenie skorygowanego odcinka QT obserwuje się między innymi u 37% chorych leczonych z powodu choroby wieńcowej, 40% chorych z anoreksją, 63% chorych leczonych z powodu cukrzycy, 44% chorych leczonych z powodu niewymagającej dializ niewydolności nerek, a także u 65% chorych z różnego rodzaju zaburzeniami elektrolitowymi [18]. Można zatem przyjąć, że każda taka patologia stanowi istotny czynnik ryzyka zaburzeń rytmu serca po urazie OUN.

Różnego typu zaburzenia rytmu serca wikłają najczęściej leczenie chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym (SAH – *subarannoid hemorrhage*), TBI, udarem niedokrwiennym mózgu oraz guzami mózgu [1,3,5,10]. W przypadkach chorych z SAH wspomniane zaburzenia notuje się w ponad 90% przypadków stanowiąc główny czynnik ryzyka śmierci. U 43% chorych patologii tej towarzyszy dysfunkcja lewej komory wynikająca z jej istotnego przerostu [16]. W przypadkach udaru niedokrwiennego zaburzenia rytmu serca obserwuje się u 67% chorych, przy czym częstość ich występowania związana jest z rozległością i umiejscowieniem patologii wewnątrczaszkowej [19]. Indukowane udarem niedokrwiennym serca arytmia stanowi jednak główną przyczynę zgonu i utrzymują się do 3 miesięcy po epizodzie niedokrwienia mózgu [20]. Warto również zaznaczyć, że ostre niedokrwienie okolicy kresomózgowia indukuje ciężkie uszkodzenie mięśnia sercowego u 88% chorych [21]. Częstość zaburzeń rytmu serca u chorych leczonych z powodu TBI

jest różna i ściśle zależy od rodzaju urazu oraz związanych z urazem zaburzeń wodno-elektrolitowych. Największe ryzyko różnego rodzaju zmian elektrokardiograficznych występuje u chorych z urazowym krwawieniem domózgowym (60-70% chorych wymaga leczenia kardiologicznego), podczas gdy izolowany obrzęk mózgu sprzyja różnym zaburzeniom rytmu serca u około 40% chorych [22,23]. Podkreślić jednak należy, że istotnie częściej zaburzenia rytmu serca obserwuje się u chorych, u których stosowane leczenie lub patologia wewnątrzmożgowa zaburzyły równowagę wodno-elektrolitową ustroju.

Patomechanizm

Patomechanizm związanych z patologią wewnątrczaszkową zaburzeń rytmu serca nie został jednoznacznie określony. Wiele badań sugeruje istotny wpływ nadmiernego pobudzenia układu współczulnego na częstotliwość arytmii serca [15,24,25]. Badania eksperymentalne wykazały, że stymulacja zwoju gwiaździstego upośledza repolaryzację komórek prowadząc do ciężkiej niewydolności rozkurczowej oraz istotnego obniżenia progu dla bodźców indukujących migotanie komórek [25,26]. Podobne zmiany zaobserwowano w trakcie stymulacji podwzgórza [27]. Z kolei stymulacja rejonów wyspy kresomózgowia powoduje znaczący spadek częstości rytmu serca z towarzyszącym obniżeniem odcinka ST [28]. Co ciekawe, zahamowanie nadpobudliwości układu współczulnego znamiennie redukuje częstotliwość napadów tachykardii oraz migotania komórek u psów [29]. Stwierdzić zatem można, że pobudzenie układu współczulnego przy jednoczesnej depresji układu przywspółczulnego prowadzi do zaburzeń rytmu serca, w szczególności zaś tachykardii, która w połączeniu z upośledzoną repolaryzacją komórek może skutkować migotaniem komórek. Założenie to potwierdzić może fakt, że zastosowanie blokady adrenergicznej znacząco zmniejsza częstotliwość wymienionych zaburzeń [30]. Nie bez znaczenia jest także raptowny wzrost stężenia noradrenaliny, której stężenie może przekroczyć 300 pg/mL (norma < 10 pg/mL), a któremu towarzyszy znaczące wydłużenie skorygowanego odcinka QT [31]. Doświadczalne 30 minutowe zamknięcie tętnicy środkowej mózgu skutkuje proporcjonalnym do rozległości udaru wzrostem stężenia adrenaliny i noradrenaliny, a także kortyzolu we krwi [32]. Pobudzając receptory β -adrenergiczne katecholaminy aktywują

cyklazę adenylową, co prowadzi do zwiększenia cytoplazmatycznego cAMP. Z kolei cAMP łączy się z podjednostką kinazy proteinowej A, która fosforylując kanały wapniowe typu L w błonie miocytu stymuluje gromadzenie się wapnia w komórkach. Długotrwały wzrost stężenia Ca^{+2} w cytoplazmie jest czynnikiem wywołującym kaskadę stresu oksydacyjnego, który w efekcie końcowym prowadzi do śmierci komórki [33]. Z tego też powodu zastosowanie środków blokujących receptory β wydaje się być postępowaniem z wyboru u chorych leczonych z powodu urazu OUN.

Zaburzenia relacji podwzgórzowo-przysadkowo-kortykoadrenergicznej są często podkreślanym patomechanizmem zaburzeń rytmu serca po urazach OUN [10]. Uraz podwzgórza skutkuje zaburzeniem kontroli wydzielania kortyzolu, którego stężenie ściśle koreluje ze stopniem uszkodzenia struktury mózgu oraz jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych leczonych z powodu udaru niedokrwienego mózgu [34,35]. Poudarowe stężenie kortyzolu koreluje również ze stężeniem troponiny I oraz czynnikiem martwicy nowotworów α (TNF- α) sugerując znaczącą rolę prozapalnego mechanizmu uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku stresu poudarowego [36]. Spowodowana TBI uogólniona odpowiedź zapalna istotnie upośledza czynność hemodynamiczną mięśnia sercowego redukując siłę skurczu i frakcję skracania lewej komory serca [37]. Warto w tym miejscu podkreślić, że uogólniona reakcja zapalna *per se* uszkadza kardiomiocyty i indukując niebezpieczne dla życia zaburzenia rytmu serca prowadzi do ciężkiej niewydolności mięśnia sercowego [38,39]. Z tego też powodu zastosowanie środków redukujących stopień nasilenia uogólnionej odpowiedzi zapalnej ustroju powinno być postępowaniem z wyboru u chorych leczonych z powodu urazu OUN.

Implikacje kliniczne wynikające z indukowanych urazem ośrodkowego układu nerwowego zaburzeń elektrokardiograficznych

Uraz OUN skutkuje uogólnionym uszkodzeniem mięśnia sercowego prowadzącym do dysfunkcji hemodynamicznej oraz elektrofizjologicznej [1-3,10-12,14,18,19,21]. Spośród obserwowanych zaburzeń najczęściej notuje się wydłużenie skorygowanego odcinka QT, zaburzenia morfologii załamka T, uniesienia odcinka ST oraz zwiększenie skorygowanego kąta

przestrzennego QRS-T. Wydłużenie skorygowanego odcinka QT jest jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych wystąpienia niebezpiecznych dla życia arytmii oraz SCD [40-43]. Stosunkowo ściśle, wspomniana wcześniej zależność pomiędzy wysokim stężeniem noradrenaliny w surowicy krwi a skorygowanym odcinkiem QT stanowi nie tylko istotny patomechanizm zaburzeń rytmu serca u chorych po urazach OUN [31], lecz także podkreśla niebezpieczeństwo stosowania dużych dawek noradrenaliny w leczeniu indukowanej urazem hipotensji. Słusznym zatem wydaje się być wdrożenie leczenia środkami selektywnie blokującymi receptory β -adrenergiczne w mięśniu sercowym u chorych wymagających stosowania dużych dawek noradrenaliny przy współistniejącej istotnej tachykardii [44,45]. Selektowna blokada receptorów β jest ponadto lepszym leczeniem zaburzeń rytmu serca z towarzyszącą tachykardią, niż powszechnie stosowany amiodaron, którego zastosowanie znamienne wydłuża odcinek QT [46]. Nie bez znaczenia jest też utrzymanie prawidłowych stężeń potasu i magnezu we krwi, bowiem zarówno hipokaliemia jak i hipomagnezemia nasilają ryzyko niebezpiecznych dla życia zaburzeń rytmu serca u chorych z wydłużonym QT [47,48]. Istotnym wydaje się być również utrzymanie prawidłowych wartości osmolalności osocza, którego podwyższone wartości mogą mieć wpływ na wynik leczenia u chorych z uniesionym odcinkiem ST powikłany niewydolnością mięśnia sercowego [49]. Zależność ta nie jest jednak w pełni udokumentowana.

Podsumowanie

Wynikająca z uszkodzenia mózgu dysfunkcja mięśnia sercowego jest istotnym problemem wikłającym uraz OUN. Głównymi czynnikami indukującymi zaburzenia rytmu serca są: dysproporcja pomiędzy aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego, nadmierne zwiększenie stężenia hormonów stresu we krwi oraz uogólniona reakcja zapalna. Z tego też powodu leczenie urazów OUN powinno uwzględniać interakcję pomiędzy mózgiem a sercem, zwaną powszechnie osią mózg-serce.

Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Oś mózg-serce” wygłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Wojciech Dąbrowski
Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8; 20-954 Lublin
☎ (+48) 724 43 32
💻 w.dabrowski5@yahoo.com

Piśmiennictwo

1. Taggart P, Critchley H, Lambiase PD. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia. *Heart*. 2011;97:698-708.
2. Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RA, Cortelli P. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications. *Phil Trans R Soc A*. 2016;374:20150181.
3. Roger VL. The heart-brain connection: from evidence to action. *Eur Heart J*. 2017;38:3229-31.
4. Bleke TA, McKay CD, Meeuwisse WH, Emery CA. The impact of contusion on cardiac autonomic function: a systematic review. *Brain Inj*. 2016;30(2):132-45.
5. Katsanos AH, Korantzopoulos P, Tsiygoulis G, Kyritsis AP, Kosmidou M, Giannopoulos S. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions. *Int J Cardiol*. 2013;167:328-34.
6. Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol*. 2000;57:1685-8.
7. Yogendranathan N, Herath HM, Pahalagamage SP, Kulatunga A. Electrocardiographic changes mimicking acute coronary syndrome in a large intracranial tumour: a diagnostic dilemma. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):91. doi: 10.1186/s12872-017-0525-2.
8. Bielejewska A, Bociek A, Slusarczyk R, Sadowski M. Cardiac disorders with psychosomatic background *Medical Studies*. 2017;33(4): 316-20.
9. Lampert R. Mental stress and ventricular arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):118.
10. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J. Brain-heart interaction. Cardiac complications after stroke. *Circ Res*. 2017;121: 451-68.
11. Dabrowski W, Schlegel TT, Wosko J, Rola R, Rzecki Z, Malbrain MLNG, Jaroszynski A. Changes in spatial QRS-T angle and QTc interval in patients with traumatic brain injury with or without intra-abdominal hypertension. *J Electrocardiol*. 2017. article in press. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.12.038.
12. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*. 1987;59(6):596-600.
13. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predicts stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci*. 2005;234(1-2):99-103.
14. Potpara TS, Lip GY. Ischemic stroke and atrial fibrillation – a deadly serious combination. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(5):461-2.
15. Frontera JA, Parra A, Shimbo D, Fernandez A, Schmidt JM, Peter P, et al. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(1):71-8.
16. Junttila E, Vaara M, Koskenkari J, Ohtonen P, Karttunen A, Raatikainen P, et al. Repolarization abnormalities in patients with subarachnoid and intracerebral hemorrhage: predisposing factors and association with outcome. *Anesth Analg*. 2013;116:190-7.
17. Daniele O, Caravasilios G, Fierro B, Natale E. Stroke and cardiac arrhythmias. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002;11(1):28-33.
18. Gibbs C, Thalamus J, Helda K, Holla ØL, Haugaa KH, Hysing J. Predictors of mortality in high-risk patients with QT prolongation in a community hospital. *Europace*. 2017; article in press. doi: 10.1093/europace/eux286.
19. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008;64:547-54.
20. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S; VISTA Investigators. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:2295-302.
21. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melnosky C, Arsava EM, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006;66:1325-9.
22. Krishnamoorthy V, Prethep S, Sharma D, Gibbons E, Vavilala MS. Association between electrocardiographic findings and cardiac dysfunction in adult isolated traumatic brain injury. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:570-4.
23. Bilotta F, Giovannini F, Aghilone F, Stazi E, Titi L, Zeppa IO, et al. Potassium sparing diuretics as adjunct to mannitol therapy in neurocritical care patients with cerebral edema: effects on potassium homeostasis and cardiac arrhythmias. *Neurocrit Care*. 2012;16(2):280-5.
24. Podrid PJ, Fuchs T, Cardinas R. Role of the sympathetic nervous system in genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 1990;82(Suppl

- 1):1103e13.
25. Toledo C, Andrade DC, Lucero C, Arce-Alvarez A, Díaz HS, Aliaga V, et al. Cardiac diastolic and autonomic dysfunction are aggravated by central chemoreflex activation in heart failure with preserved ejection fraction rats. *J Physiol.* 2017;595(8):2479-95.
26. Taggart P, Critchley H, van Duijvendoden S, Lambiase PD. Significance of neuro-cardiac control mechanisms governed by higher regions of the brain. *Auton Neurosci.* 2016;199:54-65.
27. Verrier RL, Calvert A, Lown B. Effect of posterior hypothalamic stimulation on ventricular fibrillation threshold. *Am J Phys.* 1995;228:923-7.
28. Oppenheimer SM, Wilsom JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Res.* 1991;550:115-21.
29. Issa ZF, Ujhelyi MR, Hildebrand KR. Intrathecal clonidine reduces the incidence of ischaemia-provoked ventricular arrhythmias in a canine post infarction heart failure model. *Heart Rhythm.* 2005;2:1122e7.
30. Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, Weiss R, Brode S, Schwartzman D, et al. Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *ESVEM Investigators. Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring Trial.* *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1891-9.
31. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology.* 2001;57(5):833-8.
32. Bieber M, Werner RA, Tanai E, Hofmann U, Higuchi T, Schuh K, Heuschmann PU, Frantz S, Ritter O, Kraft P, Kleinschnitz C. Stroke-induced chronic systolic dysfunction driven by sympathetic overactivity. *Ann Neurol.* 2017;82(5):729-43.
33. Saini HK, Tripathi ON, Zhang S, Elimban V, Dhalla NS. Involvement of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in catecholamine-induced increase in intracellular calcium in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(1):H373-80.
34. Christensen H, Boysen G, Johannesen HH. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):175-80.
35. Zi WJ, Shuai J. Cortisol as a prognostic marker of short-term outcome in chinese patients with acute ischemic stroke. *PloS One.* 2013;12(8(9):e72758. doi. 10.1371/journal.pone.0072758.
36. Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF, Bendtzen K, Boysen G. Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(3):194-9.
37. Chaikittisilpa N, Krishnamoorthy V, Lele AV, Qiu Q, Vavilala MS. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2018 Apr;96(4):661-70. doi. 10.1002/jnr.24100.
38. Ren J, Wu S. A burning issue: do sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) directly contribute to cardiac dysfunction? *Front Biosci* 2006;11:15-22.
39. Yalta T, Yalta K. Systemic inflammation and arrhythmogenesis: A review of mechanistic and clinical perspectives. *Angiology.* 2017 May 24;1:3319717709380 doi. 10.1177/0003319717709380
40. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014;10(3):287-94.
41. Behere SP, Shubkin CD, Weindling SN. Recent advances in the understanding and management of long QT syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(6):727-33.
42. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):420-7.
43. Howland RH. Psychiatric medications and sudden cardiac death: putting the risk in perspective. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2015;53(2):23-5.
44. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007;116(1):77-84.
45. Basol N, Erbas O. The effects of diltiazem and metoprolol on QTc prolongation due to amitriptyline intoxication. *Hum Exp Toxicol* 2016;35(1):29-34.
46. Stillman MJ, Tepper DE, Tepper SJ, Cho L. QT prolongation, Torsade de Pointes, myocardial ischemia from coronary vasospasm and headache medications. Part 2: review of headache medications, drug-drug interactions, QTc prolongation and other arrhythmias. *Headache* 2013;53(1):217-24.
47. Horr S, Goldenberg I, Moss AJ, O-Uchi J, Barsheshet A, Connelly H, Gray DA, Zareba W, Lopes CM. Ion channel mechanisms related to sudden cardiac death in phenotype-negative long-QT syndrome genotype-phenotype correlations of the KCNQ1(S349W) mutation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(2):193-200.
48. Khosoosi Niaki MR, Saravi M, Oliaee F, Akbari R, Noorkhomami S, Bozorgi Rad SH, Fallahpoor K, Ramezani MS. Changes in QT interval before and after hemodialysis. *Caspian J Intern Med* 2013;4(1):590-4.
49. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Uzman O, Borklu EB, Cinier G, Hayiroglu MI, Tatlisu K, Eren M. Can we use plasma hyperosmolality as a predictor of mortality for ST-segment elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis* 2017;28(1):70-6
50. Vaduganathan M, Marti CN, Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, Subacius HP, Fonarow GC, Chioncel O, Bazari H, Maggioni AP, Zannad F, Konstam MA, Sato N, Gheorghiade M, Butler J; EVEREST trial investigators. Serum osmolality and postdischarge outcomes after hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol* 2016;117(7):1144-50