

Juš Kšela<sup>1</sup>

# Turbulenca srčne frekvence: mehanizmi nastanka, standardi izračunavanja in klinični pomen

## *Heart Rate Turbulence: Mechanism of Origin, Standard of Measurement and Clinical Implications*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: baroreceptorski refleksi, avtonomno uravnavanje srca, prezgodnji prekatni utrip, neinvazivni napovedniki obolevnosti in umrljivosti

Turbulenca srčne frekvence je termin, ki označuje baroreceptorsko pogojen fiziološki dvo-fazni odgovor sinusnega vozla na padec tlaka, ki ga povzročijo prekatni prezgodnji utripi in se kaže kot začetna kratka pospešitev in nato postopna upočasnitev srčne frekvence neposredno po prezgodnjem utripu. V zadnjih letih se je turbulenca srčne frekvence izkazala za enega najboljših napovednih dejavnikov za umrljivost po miokardnem infarktu, za pojav malignih motenj ritma in za stopnjo napredovalosti srčnega popuščanja. Namen članka je predstaviti osnovne fiziološke mehanizme, ki so podlaga turbulence, opisati načine meritev in izračunavanje turbulence srčne frekvence ter predstaviti njeno klinično uporabnost.

### ABSTRACT

KEY WORDS: baroreceptor reflex, cardiac autonomic regulation, premature ventricular complex, noninvasive predictors of morbidity and mortality

Heart rate turbulence is a phrase characterizing a physiological biphasic response of the sinus node to ventricular premature contractions, which involves a short initial acceleration followed by a deceleration of the sinus rhythm due to the baroreceptor reflex. In recent years, heart rate turbulence has proven to be one of the best noninvasive predictors of mortality after myocardial infarction, the induction of malignant arrhythmias and of heart failure progression. The aim of the present article is to illuminate basic physiological mechanisms underlying heart rate turbulence, to summarize standards of measurements and to provide information about its clinical applicability.

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Juš Kšela, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jus.ksela@kclj.si

## UVOD

Čeprav sta avtomatičnost in ritmičnost intrinzični lastnosti srčnega vzpodbujevalnega tkiva, pa sta frekvenca utripov srca in krčljivost srčne mišičnine v glavnem pod kontrolno simpatične in parasimpatične veje avtonomnega živčevja (1, 2). Preganglionarno simpatično nitje za oživčenje srca izhaja iz intermediolateralnega stebra enega ali dveh vratnih odsekov in zgornjih petih ali šestih prsnih odsekov hrbtenjače in tvori sinapse s postganglionarnim nitjem v paravetrebralno ležečih vratnih in prsnih živčnih vozlih. Postganglionarno nitje nato sledi poteku velikih žil in prodira v srčno mišico s koronarnimi arterijami in oživčuje sinuatralni (SA) vozle in atrioventrikularni (AV) vozle, prevodno nitje srca ter mišične obeh preddvorov in prekatov. Simpatik z aktivacijo receptorjev  $\beta_1$  in  $\beta_2$  povzroči fosforilacijo membranskih beljakovin in poveča prepustnost celične membrane za kalij, kalcij in natrij. Nasprotno pa preganglionarno parasimpatično srčno nitje izhaja iz *nucleus dorsalis nervi vagi* in *nucleus ambiguus* v podaljšani hrbtenjači in ob izstopu tvori vagalni živci. Sinaptični živčni vozli med preganglionarnim in postganglionarnim parasimpatičnim nitjem se nahajajo na epikardu in v srčni steni, postganglionarno nitje pa nato prodira do različnih srčnih struktur. Nitje desnega vagusa oživčuje predvsem SA-vozel, nitje levega vagusa pa predvsem AV-vozel. Zato stimulacija desnega vagusa zmanjša srčno frekvenco, stimulacija levega pa povzroči različne stopnje AV-bloka. Parasimpatik preko muskarinskih acetilholinskih receptorjev tipa  $M_2$  poveča prepustnost celične membrane za kalij (1, 3).

Srce je običajno pod toničnim vplivom obeh vej avtonomnega živčevja, ki za zagotavljanje homeostaze delujeta v glavnem antagonistično po principu recipročnosti, kar pomeni, da povišanje tonusa ene od vej spremlja hkratno enakomerno znižanje tonusa druge veje. V nekaterih primerih, kot so aktivacija perifernih kemoreptorskih, oku-

larnih in somatskih nociceptivnih refleksov, obrambnih mehanizmov, vzpodbujenih v osrednjem živčevju, odzivov na potapljanje in mehanizmov, ki se sprožijo ob strahu, pa lahko pride do hkratne simpatiko-vagalne koaktivacije, kar omogoča natančno uravnavanje končnega učinka kompenzatornega mehanizma. Pri zdravem odraslem človeku v mirovanju prevladuje aktivnost parasimpatičnega živčevja (1–3).

Srčno frekvenco preko zmanjšanja ali večanja aktivnosti simpatične in parasimpatične veje avtonomnega živčevja uravnava centralni in periferni refleksni mehanizmi, kot so baroreceptorski, Bainbridgeev in kemoreceptorski refleksi, refleksi predvornih in prekatnih receptorjev, refleksi draženja visceralnih organov ter zanke, ki vključujejo kortikalne centre in hipotalamus. Pri zdravem, mladem človeku je tako frekvenca srca v mirovanju okoli 70 utripov/minuto in se med spanjem zniža za okoli 10–20 utripov/minuto. Med čustvenim stresom ali telesnim naporom frekvenca lahko naraste tudi do najvišje vrednosti (*najvišja frekvenca utripa v utripih/min* =  $220 - \text{starost v letih}$ ), pri dobro treniranih športnikih pa lahko v mirovanju znaša le okoli 50 utripov na minuto (1–3).

Vrsta obolenj srca in žilja poruši normalno simpatično-parasimpatično ravnovesje (2, 4–9). Zadnje desetletje raziskav na področju teh bolezni je minilo v znamenju prizadevanj za razpoznavo in določitev kazalcev avtonomnega uravnavanja, s pomočjo katerih bi lahko natančneje opredelili stopnjo obolenj ali pa jih celo uporabili kot napovedne dejavnike za pojav najresnejših zapletov teh bolezni, kot so nenadna srčna smrt, miokardni infarkt ali motnje srčnega ritma.

Avtonomno uravnavanje srca je možno opisati z vrsto kazalcev (2, 4, 10). Dosedanje raziskave so simpatiko-vagalno uravnavanje najpogosteje opisovale z analizo variabilnosti srčne frekvence (angl. *heart rate variability*, HRV), v zadnjih letih pa se vse bolj uveljavlja nova metoda – turbulenca

srčne frekvence (angl. *heart rate turbulence*, HRT) (2, 10–14).

## TURBULENCA SRČNE FREKVENCE

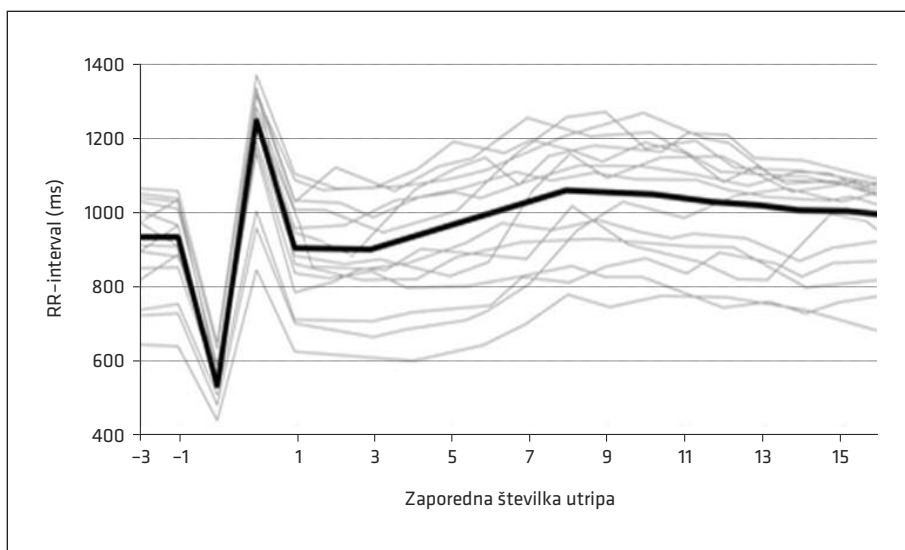
HRT opisuje kratkotrajna nihanja srčne frekvence po prezgodnjih prekatnih utripih (angl. *ventricular premature complexes*, VPC) (10, 14).

Pri zdravem človeku v sinusnem ritmu je po VPC mogoče opazovati značilno spreminjanje NN-intervalov, pri čemer je NN-interval definiran kot interval med dvema zaporednima R-zobcema sinusnega QRS-kompleksa (za razliko od RR-intervalov, ki je interval med dvema zaporednima zobcema R vsakega QRS-kompleksa) (10, 13, 14). V prvih treh do štirih utripih po VPC se dolžina NN-intervalov krajša (srčna frekvenca narašča), nato pa začne ponovno naraščati (srčna frekvenca začne padati). Po principu negativne povratne zveze naraščanje dolžine NN-intervalov sprva preseže izhodiščne vrednosti in se nato povrne na vrednosti pred motnjo. Učinek VPC izzveni v desetih do petnajstih sinusnih utripih, zato je fiziološki pojav HRT mogoče opazovati samo po

VPC, ki mu sledi vsaj petnajst NN-intervalov. Če na abscisno os naneseemo število utripov, na ordinatno pa dolžino RR-intervalov, lahko za vsak VPC in za naslednje NN-intervale narišemo t. i. tahogram, kot ga prikazuje slika 1.

Za verodostojne in primerljive izračune HRT morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji (10, 13, 14):

- HRT ne moremo izračunavati pri posameznikih, ki nimajo VPC v EKG zapisu ali imajo katerikoli nesinusni ritem oz. ritem, ki ga ustvarja srčni spodbujevalnik,
- motnja v EKG-zapisu mora biti pravi VPC in ne artefakt ali napačno opredeljen QRS-kompleks ali del QRS-kompleksa,
- pet utripov pred in petnajst utripov po VPC mora izvirati iz sinusnega vozla, EKG-posnetek takšnega izseka ne sme vsebovati drugih aritmičnih dogodkov ali artefaktov,
- dolžina RR-intervalov med zadnjim sinusnim utripom in VPC mora biti vsaj 20 % krajša kot predhodni NN-interval in
- kompenzatorna pavza mora biti vsaj 20 % daljša kot zadnji NN-interval pred VPC.



**Slika 1.** Tahogram: sive črte predstavljajo tahograme za posamezne prezgodnje prekatne utripe in naslednje NN-intervale, črna črta predstavlja povprečenje tahogramov (18).

- HRT določata dva kazalca, začetek turbulence (angl. *turbulence onset*, TO) in naklon turbulence (angl. *turbulence slope*, TS) (slika 2).

TO ocenjuje relativno spremembo NN-intervalov po kompenzatorni pavzi in označuje začetek naraščanja srčne frekvence po VPC. TO izračunamo po enačbi 1:

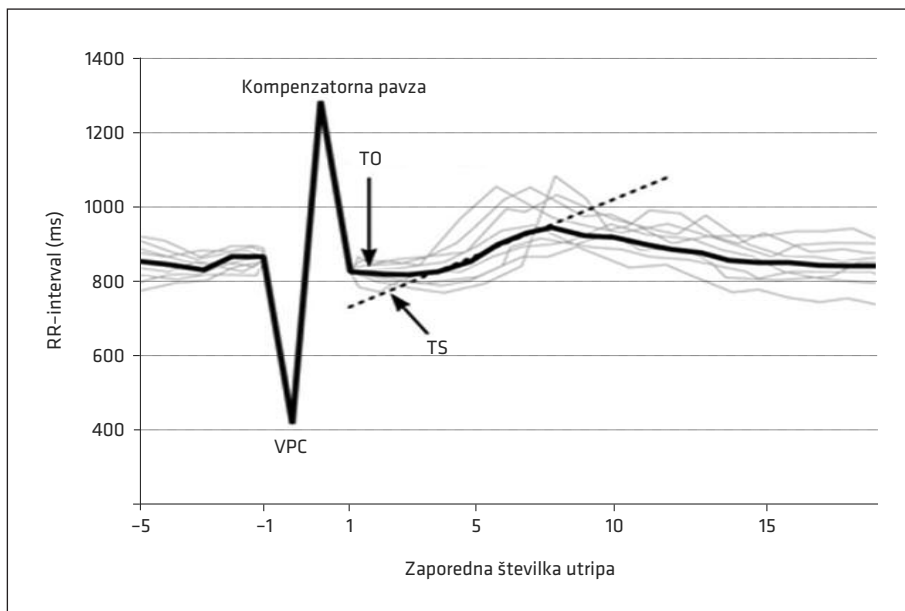
$$TO = \frac{(NN_1 + NN_2) - (NN_{-2} + NN_{-1})}{(NN_{-2} + NN_{-1})} \times 100 \quad (1),$$

pri čemer je  $NN_i$  i-ti NN-interval po kompenzatorni pavzi po VPC ( $i > 0$ ) oz. pred VPC ( $i < 0$ ) (npr.  $NN_{-2}$  je predzadnji NN-interval pred VPC,  $NN_5$  pa peti NN-interval po kompenzatorni pavzi po VPC).

TS predstavlja največji naklon premice, ki povezuje 5 zaporednih NN-intervalov po VPC, torej kaže največjo stopnjo upočasnjevanja srčne frekvence.

Dolžina NN-intervalov po VPC ne odseva zgolj HRT, temveč tudi druge fiziološke mehanizme in od VPC oz. HRT neodvisne fenomene, kot sta sinusna respiratorna aritmija ali normalna variabilnost srčnega ritma (10, 13–15). Da bi zmanjšali vpliv omejenih pojavov, je treba kazalca TO in TS izračunati za vsak VPC posebej in nato njune vrednosti povprečiti, kar imenujemo povprečenje tahogramov (slika 1). Takšno povprečenje izboljša razmerje med signalom in šumom predvsem zaradi naključnosti fizioloških aritmij in drugih motenj, ki jih ob takšnem izračunavanju izključimo. Za pravilno izračunavanje HRT je treba povprečiti tahograme vsaj petih VPC (10, 13–15).

Hiter pričetek naraščanja srčne frekvence po VPC in kasnejše hitro upočasnjevanje frekvence kaže na zdrav odziv srca. Zdravi ljudje imajo vrednosti  $TO < 0\%$  in  $TS > 2,5$  ms/utrip, medtem ko vrednosti



**Slika 2.** Kazalca turbulence srčne frekvence na tahogramu. Začetek turbulence označuje začetek naraščanja srčne frekvence po prezgodnjem prekatnem utripu, naklon turbulence predstavlja največji naklon premice, ki povezuje pet zaporednih NN-intervalov po prezgodnjem prekatnem utripu (13). TO – začetek turbulence (angl. *turbulence onset*), TS – naklon turbulence (angl. *turbulence slope*), VPC – prezgodnji prekatni utrip (angl. *ventricular premature complex*).

TO  $\geq$  0 % in TS  $\leq$  2,5 ms/utrip veljajo za patološke (10, 13–17).

## MEHANIZEM TURBULENCE SRČNE FREKVENCE

Natančen preplet različnih fizioloških mehanizmov, ki uravnavajo HRT, ni dokončno pojasnjen. Raziskave zadnjih let vse bolj jasno kažejo, da je HRT v največji meri odraz baroreceptorske občutljivosti na padec arterijskega tlaka, ki spremlja VPC in kompenzatorno pavzo (10, 13, 14, 18). Spremembe arterijskega krvnega tlaka po VPC namreč pri večini ljudi sovpadajo s spremembami dolžine NN-intervalov, ki jih opazujemo pri HRT. VPC zaradi zmanjšane polnitvenega volumna krvi in zaradi nepravilne oz. manj učinkovite kontrakcije povzroči padec sistolnega arterijskega tlaka. Sistolni tlak, ki ga ustvari utrip, ki sledi kompenzatorni pavzi, se zelo razlikuje in ni nujno višji kot izhodiščni tlak pred motnjo, odvisen pa je predvsem od padca diastolnega tlaka v času kompenzatorne pavze. Kadar baroreceptorski refleks deluje normalno, padec arterijskega tlaka po VPC povzroči takojšnje zmanjšanje vagalnega tonusa in nekoliko kasneje še povečanje simpatičnega tonusa, oboje pa pripelje do zvišanja srčne frekvenca (TO). Nato povišan arterijski tlak, ki je posledica utripov po kompenzatorni pavzi, povzroči ponovni dvig tonusa vagusa in zmanjšanje simpatične modulacije, kar pripelje do upočasnjevanja srčne frekvenca (TS).

Čeprav baroreceptorsko občutljivost uravnava obe veji avtonomnega živčevja, je HRT v glavnem pod vplivom vagalne aktivnosti (4, 14, 19–21). Ob uporabi atropina ali kombinaciji atropina in esmolola fenomen HRT izgine, medtem ko uporaba zgolj esmolola ni pokazala vpliva blokade adrenergičnih receptorjev  $\beta$  na HRT (4, 14). Točni razlogi, zakaj  $\beta$ -blokatorji nimajo vpliva na TO, niso popolnoma pojasnjeni, eden od glavnih vzrokov pa najbrž tiči v različnih časovnih okvirih, v katerih se

dogaja »vključevanje in izključevanje« para-simpatične in simpatične veje avtonomnega živčevja (1, 2, 14, 18). Izklop vagalne aktivnosti je veliko hitrejši kot vklop simpatične, saj se G-beljakovine muskarinskih receptorjev vežejo na kalijeve kanalčke neposredno, brez sekundarnega prenašalca, hkrati pa tudi acetilholinesteraza v sinapsah izredno hitro razgradi acetilholin. Zato od stimulacije vagusa do padca srčne frekvenca preteče zgolj okoli 150 ms. Nasprotno pa na simpatični strani, od aktivacije simpatikusa do naraščanja srčne frekvenca, preteče 500–600 ms, saj je za delovanje noradrenalina potreben sekundarni prenašalec, poleg tega pa je tudi ponovni privzem noradrenalina v sinapsi relativno počasen proces. Ti mehanizmi so najverjetneje odločilni, da je kazalec TO bolj pod vagalnim kot simpatičnim vplivom. Dosedanje raziskave nakazujejo, da je tudi kazalec TS izključno pod vplivom vagalne aktivnosti, kar je ob zgoraj opisanih mehanizmih morda celo bolj razumljivo, saj gre v bistvu za odsev ponovne hitre aktivacije parasimpatične veje po naraslem arterijskem tlaku, ki povsem prevlada nad simpatično modulacijo (4, 14, 18).

## PREDDVORNA TURBULENCA SRČNE FREKVENCE

HRT je bila prvič opisana kot fiziološki pojav, ki sledi VPC, novejša raziskava pa kažejo, da je podobno kratkotrajno spreminjanje srčne frekvenca mogoče opazovati tudi po prezgodnjem preddvornem utripu (angl. *atrial premature complex*, APC) (14, 18, 22–24). APC izzovejo HRT v manjši meri kot VPC: spremenjen je začetek naraščanja srčne frekvenca (TO), zmanjšana pa je tudi hitrost upočasnjevanja frekvenca (TS), kar bi lahko bila posledica manjšega padca tlaka po APC, ki mu sledi učinkovit prekatni utrip. Medtem ko je po VPC mogoče opazovati dobro korelacijo med TO in TS ter baroreceptorsko občutljivostjo, pa takšne korelacije po APC niso uspeli dokazati, kar kaže na prisotnost alternativnega

mehanizma, ki je odgovoren za preddvorno turbulenco srčne frekvence (22–24).

## **INDUCIRANA TURBULENCA SRČNE FREKVENCE**

V odsotnosti spontanih VPC se lahko HRT izračunava tudi iz vzpodbujenih VPC. V elektrofizioloških raziskavah in pri bolnikih z vstavljenim defibrilatorjem so s pojavom vzpodbujenih VPC opazovali t. i. inducirano turbulenco srčne frekvence (angl. *induced heart rate turbulence*, iHRT) (14, 18, 22). Vrednosti, ki so jih dobili pri iHRT, so bile enake vrednostim HRT po spontanih VPC. Prav tako se je izkazalo, da različna postavitev elektrod oz. različna mesta izzivanja VPC na srcu ne vplivajo na parametre iHRT (22).

## **TURBULENCA SRČNE FREKVENCE IN BOLENJA SRCA IN ŽILJA**

Avtonomno uravnavanje srca je zagotovo prizadeto pri koronarni bolezni, srčnem popuščanju, nadpreklatnih in preklatnih aritmijah, diabetični nevropatiji ter po miokardnem infarktu, po operacijah na odprtem srcu in po transplantaciji srca (2, 5–9, 12, 14, 25, 26). Mehanizmi sprememb avtonomnega uravnavanja so kompleksni in najbolje raziskani pri bolnikih z (ne)stabilno angino pektoris, srčnim popuščanjem, perzistentno in permanentno atrijsko fibrilacijo ter po miokardnem infarktu in po operacijah na mirujočem srcu.

Srčna ishemija vpliva na intrinzične srčne nevrone in na srčne senzorne nevrone nodoznih ter dorzalnih nevronov živčnih vozlov bodisi direktno s kopičenjem prostih kisikovih radikalov, presnovkov adenzina in hipoksijo bodisi indirektno z vplivom na osrednje srčne nevrone, ki nadalje spremenijo prevajanje po eferentnih preganglijskih nevronih (27). Koronarna bolezen zato zniža kazalce avtonomnega uravnavanja, stopnja njihovega znižanja pa sovpada s koronarografsko dokazano stopnjo prizadetosti koronarnega žilja (9).

Čeprav ob miokardnem infarktu živčno nitje srca zaradi dobre dodatne prekrvljenosti z zunajsrčnimi arterijami ohrani sposobnost prevajanja, pa zmanjšan dotok krvi v srčno mišico praktično takoj prizadene refleksne odgovore srca in spremeni simpatiko-vagalno ravnovesje (1, 9, 27, 28). Netransmuralna ishemija v nekaj minutah zavre vagalne vazopresorne reflekse in ohrani simpatične, transmuralna ishemija pa zavre simpatični epikardialni refleks (28). Dolgotrajnejša ishemija povzroča bodisi delno bodisi popolno simpatično in parasimpatično denervacijo prizadetega dela srca. Že v zgodnjem poinfarktne obdobju lahko zaradi diskinetičnih ali akinetičnih področij spremenjena geometrija krčljivosti srca izzove aktivacijo mehanoreceptorjev in kemoreceptorjev v levem prekatu, kar vodi v aktivacijo aferentnih simpatičnih vlaken, ta pa pripelje do večje eferentne simpatične in hkratne znižane parasimpatične aktivnosti. V kasnejšem obdobju prihaja v poinfarktno spremenjeni srčni mišici do obnove živčnega nitja s simpatično predomnanco, kar vodi v stanje simpatične hiperinervacije, ki še dodatno ruši simpatiko-vagalno ravnovesje (3, 9, 27, 28).

Ishemično povzročene spremembe prevajanja eferentnih nevronov lahko vodijo v krče koronarnega žilja, tako povzročena dodatna ishemija pa lahko povzroča izgubo kontraktilne sposobnosti miocitov, ki vodi v razvoj srčne odpovedi (27).

Kazalci HRT so statistično značilno spremenjeni v primerih akutne ishemije miokarda, kot so nestabilna angina pektoris ali akutna faza miokardnega infarkta, in se začnejo vsaj delno popravljati praktično takoj po vzpostavitvi normalnega pretoka skozi koronarno žilje (4, 14, 18). Odsotnost vsaj delnega popravljanja HRT po perkutani koronarni intervenciji (angl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) je znak nepopolne ponovne vaskularizacije in kaže na vztrajanje ishemije miokarda in podaljšano prizadetost baroreceptorškega odziva.

Raziskave kažejo, da imajo bolniki, pri katerih se HRT po PCI ne popravlja, statistično značilno slabše preživetje kot tisti, pri katerih pride do popravljanja kazalcev HRT. Kasnejše ponovno slabšanje kazalcev HRT po PCI je lahko prvi pokazatelj ponovne stenozne na mestu stentiranja žile (4, 14).

Kazalci HRT so značilno spremenjeni pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo in v daljšem časovnem obdobju po miokardnem infarktu, spremembe pa so neodvisne od drugih dejavnikov tveganja, kot sta zmanjšan iztisni delež levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ali starost (14). HRT se je pokazala kot zelo dober, neodvisni napovedni dejavnik za nenadno srčno smrt po miokardnem infarktu in je neodvisna od stopnje znižanja LVEF, od prizadetosti kazalcev HRV in sočasnih motenj srčnega ritma. Bolniki, ki imajo po miokardnem infarktu močno spremenjene vrednosti HRT, imajo 4,4- do 11,2-krat višjo dveletno umrljivost kot tisti bolniki, ki se jim po infarktu vrednosti HRT vsaj delno popravijo. Približno enako tveganje za umrljivost po miokardnem infarktu imajo tudi bolniki z znižanim LVEF, kar postavlja kazalce HRT ob bok najmočnejšim klinično uveljavljenim napovednim dejavnikom za umrljivost po miokardnem infarktu. Močno spremenjene vrednosti HRT in sočasna prizadetost vala T 10–14 tednov po miokardnem infarktu so slab napovedni dejavnik in napovedujejo večjo verjetnost za srčni zastoj ali srčno smrt in za smrt iz katerekoli vzroka (4, 14, 18).

HRT je močno prizadeta tudi pri srčnem popuščanju, spremembe kazalcev HRT pa dobro sovpadajo z napreduvalostjo srčne odpovedi (4, 14, 18, 29). Spremembe kazalca TS so dober napovedni dejavnik za dekompenzacijo pri ishemični in neishemični kardiomiopatiji in dober napovedni dejavnik za nenadno srčno smrt in za skupno umrljivost pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo (4, 14, 18, 29, 30).

HRT je znižana pri bolnikih s prolapsom mitralne zaklopke pri simptomatskih bol-

nikih z mitralno stenozo in lahko služi kot napovedni dejavnik za umrljivost pri asimptomatskih in simptomatskih bolnikih s hudo aortno stenozo (4, 14, 31).

HRT se spreminja tudi po operacijah na odprtem srcu. Tako denimo operacija aortokoronarnih obvodov na mirujočem ali delujočem srcu poslabša kazalce HRT za več mesecev, kazalec TS pa ostane statistično pomembno znižan še eno leto po posegu (32). Nasprotno pa je HRT izničena vsaj eno leto po presaditvi srca, saj gre za popolno denervacijo srca, ki je posledica prekinitve eferentnih nevronov, do česar pride ob prekinitvi obeh votlih ven, aorte, pljučne arterije in levega preddvora ob eksplantaciji srca. Zato je HRT pri teh bolnikih vsaj v prvem letu po posegu nenapovedna (14).

Kazalci turbulence so prizadeti tudi pri nekaterih drugih obolenjih, kot sta npr. sladkorna bolezen ali Chagasova bolezen. Sladkorna bolezen, neodvisno od sočasne prisotnosti diabetične nevropatije, statistično značilno prizadene kazalce HRT, znižana turbulenca pa je močan dejavnik tveganja za zaplete pri diabetikih, ki so preboleli miokardni infarkt (14).

## ZAKLJUČEK

Od leta 1999, ko so Schmidt in sodelavci prvič poročali o klinično uporabni vrednosti HRT, pa do danes se je HRT uveljavila kot perspektivna nova metoda ocenjevanja baroreceptorskega odziva in avtonomnega uravnavanja srca. Prednosti analize HRT so predvsem v njeni neinvazivnosti, enostavnosti izračunavanja in ponovljivosti (4, 10, 14, 18). V današnjem času, ko večina bolnikov z obolenji srca in žilja prejema blokatorje adrenergičnih receptorjev  $\beta$ , so nadvse pomembne tudi ugotovitve dosedanjih raziskav, ki kažejo, da je napovedna vrednost kazalcev HRT neodvisna od zdravljenja s temi zdravili, kar pa ne velja tudi za analizo HRV, ki danes še vedno velja za zlati standard ocene avtonomnega uravnavanja srca. Poleg tega so lahko kazalci

HRV v primeru pogostih VPC lažno spremenjeni, zaradi česar nekateri raziskovalci menijo, da je HRT boljši pokazatelj simpatico-vagalnega ravnovesja in boljši napovedni dejavnik za neželene dogodke pri obolenjih srca in žilja kot HRV (4, 5, 14).

Seveda pa ima tudi analiza HRT nekatere pomanjkljivosti. Za izračunavanje kazalcev turbulence morajo imeti bolniki v svojem EKG-zapisu prisotno dovolj veliko število VPC, zaradi česar je treba opraviti Holterski posnetek. Holterski posnetki so v primerjavi s kratkimi, nekaj minutnimi EKG-posnetki, ki zadostujejo za druge analize avtonomnega uravnavanja srca, manj prijazni do bolnikov, zamudnejši in dražji ter s tem manj uporabni v kliničnem in raziskovalnem delu (14). Če preiskovanci v Holterskem posnetku nimajo dovolj VPC, velja, da imajo normalno HRT. V posebni skupini bolnikov, ki imajo vstavljen vsadni kardioverter defibrilator ali pri katerih opravljamo interventni diagnostično-terapevtski poseg, lahko vzpodbudimo VPC in izračunamo iHRT, vendar pa je podatkov o klinični uporabnosti induciranih kazalcev zelo malo (14, 18, 22). Poleg tega raziskave kažejo, da HRT izgubi svojo napovedno vrednost za pojav neželenih dogodkov pri

poinfarktne bolnikov, ki so starejši od 80 oz. 85 let (4, 14). Izguba napovedne vrednosti turbulence v visoki starosti je po vsej verjetnosti posledica fiziološkega upada baroreceptorskega odgovora, do katerega pride s staranjem organizma (1, 14).

Zaključimo lahko torej z ugotovitvijo, da je HRT pokazatelj zdravega odziva baroreceptroskega refleksa, znižana ali izničena turbulenca pa statistično značilno zviša tveganje za srčni zastoj in umrljivost, in sicer ne zgolj pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali po miokardnem infarktu, ampak tudi po operacijah na srcu in v primeru nekardialnih bolezni, kot sta sladkorna in Chagasova bolezen. Kazalca TO in TS sta neodvisno eden od drugega močna neodvisna napovedna dejavnika, v kombinaciji pa imata enako napovedno moč kot konvencionalni, klinično najpogosteje uporabljeni dejavniki tveganja, kot je npr. znižan LVEF. Kljub številnim dokazom o napovedni moči HRT pa na velike randomizirane raziskave zaenkrat še čakamo. Zelo verjetno je, da bodo te raziskave kazalce HRT dokončno postavile ob bok konvencionalnim napovednim dejavnikom tudi v vsakodnevni klinični praksi.



## LITERATURA

1. Berne RM, Levy MN. Regulation of the heartbeat. In: Berne RM, Levy MN. Cardiovascular physiology. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 81–112.
2. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043–65.
3. Chen PS, Chen LS, Cao JM, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001; 50 (2): 409–16.
4. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013; 56 (2): 160–71.
5. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013; 56 (2): 153–9.
6. Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci*. 2001; 90 (1–2): 95–101.
7. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98 (12): 1635–40.
8. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relations to angiographic severity. *Circulation*. 1990; 81 (4): 1217–24.
9. Manfrini O, Pizzi C, Viecca M, et al. Abnormalities of cardiac autonomic nervous activity correlate with expansive coronary artery remodeling. *Atherosclerosis*. 2008; 197 (1): 183–9.
10. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999; 353 (9162): 1390–6.
11. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurements of heart rate variability by methods based on non-linear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003; 36 (Suppl 1): 95–9.
12. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99 (1): 2466–72.
13. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol*. 2003; 36 (Suppl 1): 89–93.
14. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (17): 1353–65.
15. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *J Electrocardiol*. 2004; 37 (4): 297–303.
16. Schwab JO, Eichner G, Balta O, et al. Determinants of heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy volunteers. *Hellenic J Cardiol*. 2005; 46 (1): 31–4.
17. Grimm W, Sharkova J, Christ M, et al. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8 (2): 127–31.
18. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm*. 2004; 1 (6): 732–8.
19. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, et al. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. *Heart Rhythm*. 2007; 4 (3): 284–9.
20. Bonnemeier H, Wiegand UK, Friedlbinder J, et al. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108 (8): 958–64.
21. Voss A, Baier V, Schumann A, et al. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Physiol*. 2002; 538 (Pt 1): 271–8.
22. Schwab JO, Shlevkov N, Grunwald K, et al. Influence of the point of origin on heart rate turbulence after stimulated ventricular and atrial premature beats. *Basic Res Cardiol*. 2004; 99 (1): 56–60.
23. Vikman S, Lindgren K, Mäkikallio TH, et al. Heart rate turbulence after atrial premature beats before spontaneous onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (2): 278–84.
24. Savelieva I, Wichterle D, Ghuran A, et al. Heart rate turbulence can be detected after atrial premature beat. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (Suppl 1): 100.
25. Ortak J, Weitz G, Wiegand UK, et al. Changes in the heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (Suppl 1): 227–32.

26. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, et al. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum*. 2009; 12 (1): E10–E6.
27. Armour JA. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res*. 1999; 41 (1): 41–54.
28. Zipes DP. Mechanisms of clinical arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14 (8): 902–12.
29. Yin DC, Wang ZJ, Guo Sc, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence parameters in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 50.
30. Iwasa A, Hwa M, Hassankhani A, et al. Abnormal heart rate turbulence predicts the initiation of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (11): 1189–97.
31. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Severe autonomic failure as a predictor of mortality in aortic valve stenosis. *Int J Cardiol*. 2014; 176 (3): 782–7.
32. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (2): 186–9.

Prispelo 9. 1. 2020