

Melita T. Kermavnar¹, Anton Grad², Bernard Meglič³

Razmerje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika pri testu z nagibno mizo⁴

The Ratio Between Sympathetic and Parasympathetic Activity During Head-up Tilt Table Test

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nagibna miza test, sinkopa vazovagalna, srčna frekvenca, nitroglicerina, vegetativno živčevje

Uvod. Nevrokardiogena sinkopa je najpogostejša oblika prehodne izgube zavesti, ki nastane zaradi neustreznega proženja Bezold-Jarischovega refleksa. Vzrok je najpogosteje pokončni položaj telesa. S tehniko spektralne analize variabilnosti srčnega ritma so dokazali, da je tik pred sinkopo aktivnost simpatika močno povečana, ob sinkopi pa pride do paradoksnih inhibicije simpatika, kar privede do vazodilatacije in bradikardije ter posledične izgube zavesti. Ugotoviti smo želeli, ali se pri testu z nagibno mizo odzivi avtonomnega živčevja med preiskovanci z nevrokardiogeno sinkopo in brez nje razlikujejo in ali so te razlike pri testiranju z nitroglicerinom večje.

Preiskovanci in metode. Primerjali smo skupino 30 preiskovancev, testiranih z nitroglicerinom (NTG+) in skupino 30 preiskovancev, testiranih brez nitroglicerina (NTG-). V vsaki skupini smo pri polovici preiskovancev s testom izzvali sinkopo (SIN+), pri drugi polovici pa ne (SIN-). S spektralno analizo variabilnosti srčnega ritma smo izračunali količnik SF/VF med srednje- (SF) in visokofrekvenčnim (VF) pasom spektralne analize srčnega ritma, ki predstavlja ravnovesje med simpatikom in parasimpatikom. Rezultate znotraj skupine smo primerjali s testom t za parne vzorce, med skupinami pa s Studentovim testom t. Za statistično pomembno razliko smo upoštevali vrednost $p \leq 0,05$.

Rezultati. V vseh skupinah, razen v skupini NTG-/SIN-, se vrednosti SF/VF statistično pomembno povečajo po dvigu preiskovanca iz ležečega položaja na nagibni kot 60°. Količnik SF/VF se poveča: $p < 0,001$ (NTG+/SIN+), $p < 0,005$ (NTG+/SIN-), $p < 0,05$ (NTG-/SIN+), NS (NTG-/SIN-). Statistično pomembno povečanje smo našli tudi med ležečim položajem in dodatkom nitroglicerina za spremembo SF/VF (skupina NTG+/SIN+: $p < 0,01$, skupina NTG+/SIN-: $p < 0,001$). Med skupinami nismo našli statistično pomembnih razlik.

Zaključek. S spektralno analizo variabilnosti srčnega ritma med testom z nagibno mizo smo dokazali, da je začetni odziv avtonomnega živčevja na ortostatski stres enak pri preiskovancih z nevrokardiogeno sinkopo in brez nje. Z dvigom preiskovanca na nagibni kot 60° se ravnovesje med simpatikom in parasimpatikom spremeni v prid prvega, poviša se tudi srčna frekvenca. Po dodatku nitroglicerina se spremembe še povečajo. Nitroglicerina poviša tonus simpatika pri vseh preiskovancih, vendar ne obstajajo statistično pomembne razlike med skupinami.

¹ Melita T. Kermavnar, štud. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Prof. dr. Anton Grad, dr. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

³ Asist. mag. Bernard Meglič, dr. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

⁴ Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovim priznanjem študentom za leto 2001.

ABSTRACT

KEY WORDS: tilt table test, syncope vasovagal, heart rate, nitroglycerin, autonomic nervous system

Introduction. Neurocardiogenic syncope is the most frequent transitional form of loss of consciousness, which is caused by inappropriate triggering of the Bezold-Jarisch reflex. Most commonly, the triggering agent is an upright posture. With the help of spectral analysis, researchers have demonstrated that there is a large increase in sympathetic activity just before syncope, while at the moment of syncope a paradox inhibition of this activity occurs with consequential vasodilatation and bradycardia, which result in loss of consciousness. The objective of our study was to discover whether there are differences in autonomic nervous system activity between patients and control subjects in their responses to head-up tilt table testing, and whether these differences are greater in a tilt table test with nitroglycerine.

Subjects and methods. A group of 30 subjects who received nitroglycerine during the test (NTG+) was compared with another group of 30 who were tested without nitroglycerine (NTG-). In half of the patients in each group, syncope occurred during the test (SIN+) while in the other half it did not (SIN-). Spectral analysis of heart rate variability was used to determine the ratio of medium- (SF) and high-frequency (VF) bands (SF/VF), which represents the balance between the sympathetic and parasympathetic nervous systems. The results were compared using t-test for dependent samples for changes within each group, and with Student's t-test for comparison between the groups. A statistically significant difference was one with $p \leq 0.05$.

Results. A significant difference was found in the SF/VF ratio and heart rate between the supine and tilted position in all groups, except for group NTG-/SIN-. The results for SF/VF were: $p < 0.001$ (NTG+/SIN+), $p < 0.005$ (NTG+/SIN-), $p < 0.05$ (NTG-/SIN+), NS (NTG-/SIN-). Significant differences existed between the supine position and addition of nitroglycerine (SF/VF: NTG+/SIN+: $p < 0.01$, NTG+/SIN-: $p < 0.001$). There were no statistically significant differences in the changes of these parameters between the groups.

Conclusion. Spectral analysis of heart rate variability showed that the initial response to orthostatic stress is identical in subjects both with and without neurocardiogenic syncope. The change in position from supine to tilted at an angle of 60° increases the relationship between the ratio of the sympathetic and parasympathetic systems and the heart rate increases. With the addition of nitroglycerine, these changes increase. Nitroglycerine increases the sympathetic tone in all subjects, with no significant differences between the groups.

UVOD

Sinkopa, omedlevica ali kratkotrajna izguba zavesti je poznana mnogim, saj jo na lastni koži izkusi skoraj polovica ljudi. Kaj natančno se dogaja v telesu in zakaj do takega stanja sploh pride, pa je vprašanje, na katerega odgovor iščejo mnogi raziskovalci. Pod drobnogled so postavili avtonomno živčevje in njegova dela – simpatik in parasimpatik. Z umetnim sproženjem sinkope na testu z nagibno mizo ter snemanjem in analiziranjem sprememb srčne frekvence in arterijskega tlaka med tem se je raziskovalcem odprla nova pot do razkritja dogajanj med sinkopo.

Refleksna nevrokardiogena sinkopa je najpogostejša oblika prehodne izgube zavesti. Približno 70% bolnikov je mlajših od 65 let, večinoma moških (1). Nastane izključno v stoječem ali sedečem položaju (2). Sprožilni dejavnik je najpogosteje pokončni položaj telesa, vendar so pri nekaterih ljudeh pomembnejši psihogeni dejavniki, kot so na primer pogled na kri, bolečina in strah (3). Posebna oblika nevrokardiogene sinkope je maligna vazovagalna sinkopa, ki je podobna sindromu nenadne srčne smrti. Izgube zavesti se pri tej obliki pojavljajo pogosto, brez opozorilnih simptomov. Značilna zanjo je asistolija, ki traja dalj kot 5 sekund (4).

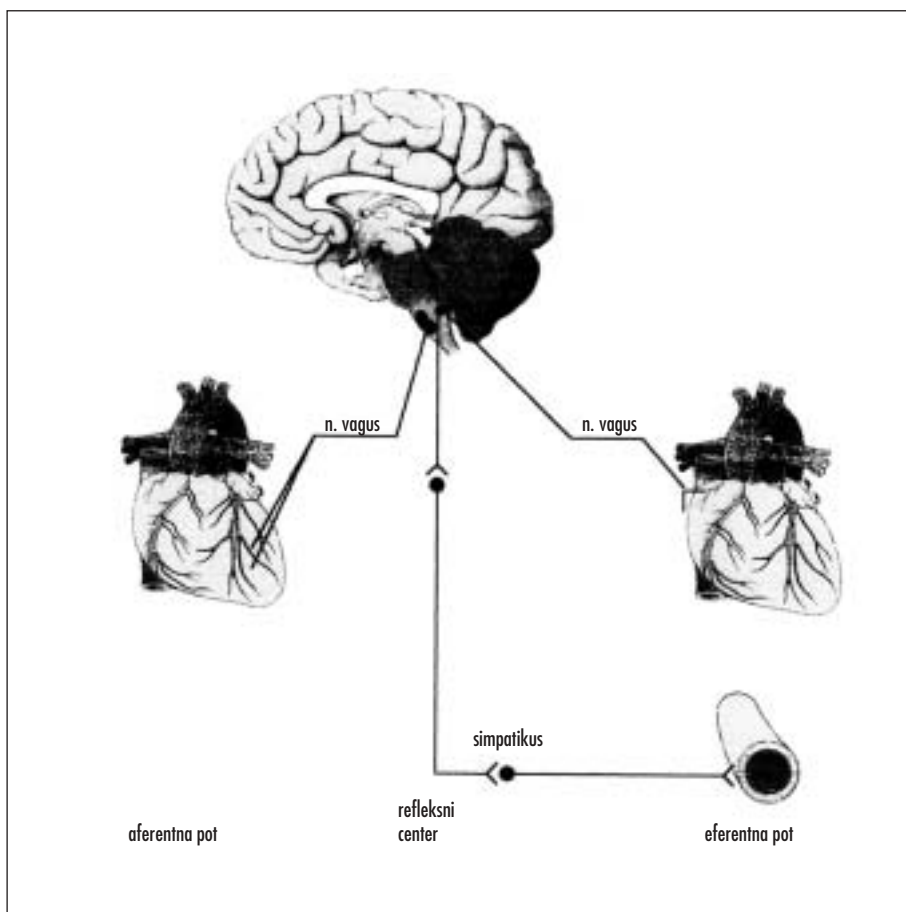
Sinkopo pogosto napovedujejo simptomi, ki jih imenujemo presinkopa. Bolnik se poti, je bled in ima pospešen srčni utrip. Ko se pretok skozi možgane kritično zmanjša, oseba izgubi zavest. Ob tem se srčna frekvenca močno zmanjša, pulz je slabše tipljiv, koža je bleda in zenici razširjeni (5). Po nekaj sekundah ali minutah v ležečem položaju se zavest spontano povrne.

Mehanizem nevrokardiogene sinkope

Vse refleksne sinkope nastanejo zaradi neustreznega proženja nevrocirkulatornih refleksov in imajo skupen eferentni del ref-

leksnega loka, to je vzdraženje živca vagusa in inhibicija simpatika (6). Natančen mehanizem nevrokardiogene sinkope še ni povsem pojasnjen, verjetno pa nastane zaradi neustrezne sprožitve Bezold-Jarischovega refleksa (slika 1) (6–8).

Nenadna prerazporeditev krvi v spodnje dele telesa zaradi pokončnega položaja povzroči hitro zmanjšanje priliva krvi v srce. Normalen odziv na tako stanje je povečanje aktivnosti simpatika s periferno vazokonstrikcijo, pospešenim srčnim utripom (pospešitev srčne frekvence za 10–15 udarcev v minuti), povišanim diastolnim (v povprečju za 10 mmHg) in nespremenjenim ali nekoliko nižanim sistolnim krvnim tlakom (8, 9).



Slika 1. Bezold-Jarischov refleksni lok. Aferentna pot: čezmerno krčenje levega prekata vzdraži mehanoceptorje v njegovi steni. Dražljaj potuje po vlaknih C živca vagusa. Refleksni center je v podaljšani hrbtenjači. Eferentna pot: aktivacija vagusa in posledična bradikardija ter inhibicija simpatika s posledično vazodilatacijo in hipotenzijo.

Pri bolnikih z nevrokardiogeno sinkopo je normalen odziv na neki stopnji spremenjen tako, da nastane paradokсна inhibicija simpatika. S tehniko spektralne analize variabilnosti srčnega ritma so dokazali, da je tik pred sinkopo aktivnost simpatika močno povečana (10). Srčni prekati se začnejo močneje krčiti in vzdražijo se mehanoreceptorji v njihovi steni, ki se v normalnih pogojih aktivirajo le pri mehanski raztegnitvi. Aferentni dotok impulzov preko nemieliniziranih C-vlaken v možgansko deblo telo zazna kot stanje povišanega arterijskega tlaka in sproži paradokšno inhibicijo simpatika in vazodilatacijo, ki ima za posledico hipotenzijo. Ob tem zaradi povečane aktivnosti parasimpatika (vagusa) nastane bradikardija (11), ki pa je pri mehanizmu sinkope drugotnega pomena (7).

Fitzpatrick s sodelavci (12) je dokazal, da pride do vazovagalnega odziva med testom z nagibno mizo tudi pri bolnikih s presajenim srcem, kar je bilo v nasprotju z dotlej veljavnim mehanizmom nevrokardiogene sinkope. Po presaditvi srca je namreč prekinjeno vse njegovo oživčenje, zato se je zdel koncept sprožitve sinkope preko refleksnega mehanizma nemogoč. Pred kratkim so raziskovalci ugotovili, da pride po presaditvi srca najprej do delne reinervacije prekatov, tej pa sledi delna reinervacija sinusnega vozla, s čimer bi bilo možno razložiti pojav nevrokardiogene sinkope z neustreznim proženjem Bezold-Jarischovega refleksa pri teh bolnikih (13).

Opisani so tudi drugi mehanizmi, ki naj bi imeli vlogo pri nevrokardiogeni sinkopi. To so aktivacija centralnih opioidnih poti (14), sproščanje dušikovega oksida iz endotela (15) in vloga serotonina pri inhibiciji simpatika (16). Raziskave so pokazale, da pride med testom z nagibno mizo do paradokсне vazokonstrikcije v možganih, zaradi česar nastane dodatna zmanjšana prekrvavitve in izguba zavesti (17).

Diagnostika nevrokardiogene sinkope

Sinkopa kot znak in simptom je izrazito prehodnega značaja, zato v obdobju brez subjektivnih težav težko odkrijemo pravi vzrok izgube zavesti. V preteklosti je bilo veliko nepojasnjenih izgub zavesti uvrščenih

med sinkope neznanega vzroka, vendar z uvedbo testa z nagibno mizo, ki se v zadnjih nekaj letih uporablja za potrditev nevrokardiogene sinkope, velik delež teh sinkop uvrstimo med nevrokardiogene.

Testiranje z nagibno mizo je postopek, s katerim skušamo izzvati nevrokardiogeno sinkopo v nadziranih okoliščinah (4). Pozitiven rezultat testa je presinkopa ali sinkopa, izzvani simptomi pa morajo biti enaki spontanim. Občutljivost testa lahko povečamo z dodatkom zdravil: z intravensko infuzijo dipiridamola (18), izoprotrenola v majhnih odmerkih (19) ali z nitroglicerinom, dodanim pod jezik, kar je neinvazivna metoda in jo uporabljamo tudi v našem laboratoriju. Organski nitrati močno širijo vene in pri testu sprožijo sinkopo pri dovzetnih osebah s povečanjem venskega zastajanja v spodnjih delih telesa in posledičnim zmanjšanjem priliva krvi v srce ter neustrezno aktivacijo mehanoreceptorjev v levem prekatu. Nitroglicerini poveča občutljivost testa z nagibno mizo, hkrati pa ohranja visoko specifičnost (20). Tako je specifičnost testa kljub delnemu znižanju še vedno visoka (21), občutljivost pa se poveča z 20 na več kot 60% (22, 23).

Med testom z nagibno mizo brez nitroglicerina ali z njim se spreminja ravnovesje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika. Spreminjanje aktivnosti avtonomnega živčevja lahko opazujemo s pomočjo spektralne analize variabilnosti srčnega ritma.

Spektralna analiza variabilnosti srčnega ritma je neinvazivna kvantitativna metoda za ocenjevanje kratkoročnih srčno-žilnih mehanizmov s pomočjo računalniške tehnologije. Temelji na dejstvu, da srčna frekvenca pri človeku niha okoli povprečne vrednosti s frekvenco, ki je enaka frekvenci dihanja. Na to nihanje so superponirana še druga nižjefrekvenčna nihanja, ki so posledica delovanja baroreceptorjev in termoregulatorne vazomotorne aktivnosti. Frekvenco srca uravnava avtonomno živčevje preko vagusa (parasimpatik) in srčnih živcev (simpatik).

Amplitudni in močnostni spekter analize imata značilno obliko (24). Sestavljena sta iz treh frekvenčnih vrhov: *nizkofrekvenčno območje (NF)* v območju pod 0,05 Hz (odraža nihanje frekvence srca zaradi spreminjanja perifernega vazomotoričnega tonusa zaradi

termoregulacije), *srednjefrekvenčno območje* (SF) v območju med 0,05 in 0,15 Hz (odraža nihanje frekvence srca zaradi delovanja baroreceptorjev (25, 26)) in *visokofrekvenčno območje* (VF) v območju med 0,15 in 0,50 Hz (odraža nihanje frekvence srca zaradi respiratorne sinusne aritmije). Visokofrekvenčna nihanja nastanejo zaradi delovanja parasimpatičnega dela avtonomnega živčevja, nizko- in srednjefrekvenčna pa so pri ležečem preiskovancu odvisna tako od simpatika kot od parasimpatika (27), pri stoječem pa predvsem od delovanja simpatika (28). Lega telesa preiskovanca vpliva na celoten spekter: v pokončnem položaju se poveča površina celotnega spektra, delež nizkofrekvenčnega in srednjefrekvenčnega dela se poveča, visokofrekvenčnega pa zmanjša (24).

Rezultate spektralne analize lahko pravilno vrednotimo samo pri bolnikih z rednim sinusnim ritmom, metoda je neuporabna pri absolutni aritmiji ter številnih prekatnih in nadprekatnih prezgodnjih utripih (29). Nizkofrekvenčno območje je mogoče zadovoljivo tolmačiti le na dolgih EKG-posnetkih (24-urni).

Avtonomno živčevje med testom z nagibno mizo pri bolnikih z nevrokardiogeno sinkopo

Spektralna analiza srčnega ritma je pokazala, da se bazalni tonus avtonomnega živčevja pri bolnikih z nevrokardiogeno sinkopo ne razlikuje od tonusa oseb brez sinkope (30). Bolniki prav tako nimajo kroničnih sprememb v delovanju avtonomnega živčevja, nenormalen je le odziv pri testiranju z nagibno mizo (31). Dokazano je bilo, da se odzivi na nagib pri mlajših in starejših osebah razlikujejo (31, 32).

Na začetku testa z nagibno mizo so pri bolnikih z nevrokardiogeno sinkopo povečani aktivnost simpatika, srčni utrip, krčljivost levega prekata in utripni volumen, medtem ko se povprečni krvni tlak še vzdržuje v meji normalnih vrednosti. Ob presinkopi pride do največje krčljivosti in bradikardije. Predpostavljajo, da je presinkopa povezana s povečano aktivnostjo parasimpatika in simpatika, asistolija in periferna vazodilatacija pa

se pojavita zaradi nenadnega popolnega prenehanja povečane aktivnosti simpatika (33).

Bolniki z nevrokardiogeno sinkopo, ki imajo pri testu z nagibno mizo pozitiven odziv, kažejo po dvigu nagibne mize zmanjšano ravnotežje med simpatikom in parasimpatikom – znižan količnik SF/VF pri spektralni analizi variabilnosti srčnega ritma (34–37). Pri sinkopi kardioinhibitornega ali mešanega tipa je izražen višji tonus parasimpatika, pri vazodepresorski nevrokardiogeni sinkopi pa povišan tonus simpatika (38). Nenormalnosti, v smislu povišanega tonusa simpatika oziroma znižanega tonusa parasimpatika, so se pri testu z nagibno mizo pokazale tik pred sinkopo (39, 40). Nepravilen avtonomni odziv na ortostatsko obremenitev pri testu z nagibno mizo lahko povzroči nastanek podaljšane asistolije (41). Raziskovalci so ob asistoliji izmerili popolno prenehanje simpatične aktivnosti v mišicah (33).

NAMEN IN HIPOTEZA

Znano je, da je podlaga za nevrokardiogeno sinkopo neustrezno proženje nevro-cirkulatornih refleksov (6–8), ki najverjetneje pripeljejo do spremenjenega ravnovesja med aktivnostjo simpatika in parasimpatika (10, 11, 42). Ni pa znano, ali lahko že na podlagi odziva na ortostatsko obremenitev s pomočjo spektralne analize variabilnosti srčnega ritma pri testu z nagibno mizo sklepamo, ali ima preiskovanec to obliko sinkope ali ne.

Dokazali so tudi, da uporaba nitroglicerina med testom z nagibno mizo močno poveča občutljivost testa (20–23), vendar podatkov o spremembah v avtonomnem živčevju pri preiskovancih z nevrokardiogeno sinkopo ali brez nje še ni.

Zato smo se odločili preveriti, ali obstajajo razlike v ravnovesju aktivnosti simpatika in parasimpatika med preiskovanci z nevrokardiogeno sinkopo in preiskovanci brez nje. Poleg tega smo želeli ugotoviti, ali se pojavljajo razlike tudi glede na uporabo nitroglicerina oziroma glede na sprožitve sinkope med testom.

PREISKOVANCI IN METODE

Izbira vzorca preiskovancev

V raziskavo smo vključili 60 preiskovancev, pri katerih je bil v diagnostične namene opravljen test z nagibno mizo na Kliničnem oddelku za nevrologijo Kliničnega centra v Ljubljani. Raziskava je bila retrospektivna. Test z nagibno mizo je bil uveden v okviru raziskovalnega programa »Sinkopa«, katerega izvedbo je odobrila Republiška strokovna komisija za medicinskoetična vprašanja (št. 120/91). Preiskovanci niso jemali zdravil, ki bi vplivala na srčno-žilni sistem ali na avtonomno živčevje.

Pri polovici preiskovancev je bil opravljen test z nagibno mizo brez nitroglicerina, pri polovici pa smo med testom z nagibno mizo uporabili nitroglicerina, ki smo ga preiskovancem dali pod jezik. Obe skupini smo nato razdelili na dve podskupini glede na to, ali smo med testom izzvali sinkopo ali ne:

- **NTG+/SIN+:** 15 preiskovancev (8 žensk, 7 moških) testiranih z nitroglicerinom, pri katerih smo s testom izzvali sinkopo (povprečna starost: 35 ± 16 let),
- **NTG+/SIN-:** 15 preiskovancev (8 žensk, 7 moških) testiranih z nitroglicerinom, pri katerih s testiranjem nismo izzvali sinkope (povprečna starost: 33 ± 10 let),
- **NTG-/SIN+:** 15 preiskovancev (9 žensk, 6 moških) testiranih brez nitroglicerina, pri katerih smo s testom izzvali sinkopo (povprečna starost: 38 ± 15 let),
- **NTG-/SIN-:** 15 preiskovancev (8 žensk, 7 moških) testiranih brez nitroglicerina, pri katerih s testiranjem nismo izzvali sinkope (povprečna starost: 38 ± 17 let).

Znotraj vsake skupine in med skupinami smo primerjali koeficiente SF/VF, ki predstavljajo ravnovesje med simpatikom in parasimpatikom, ter srednjo srčno frekvenco.

Postopek testa z nagibno mizo

Test z nagibno mizo brez nitroglicerina

Preiskovance položimo na nagibno mizo z oporo za stopala in opornim pasom preko prsnega koša. Hidravlična miza ima možnost nastavitve različnih nagibnih kotov.

Preiskovance smo testirali po protokolu, ki ga je predlagal Fitzpatrick s sodelavci (43). Test traja skupno 60 minut. Preiskovanec najprej 5 minut leži v vodoravnem položaju, nato nagibno mizo s preiskovancem dvignemo na kot 60° . V takem položaju ostane 45 minut in se lahko prosto prestopa po opori za stopala. Sledi 10 minut počitka v vodoravnem položaju. V primeru, da se med testom pojavi sinkopa ali presinkopa, mizo takoj spustimo v vodoravni položaj.

Med testom nepretrgoma snemamo enokanalni EKG. Signal se preko monitorja (Hewlett-Packard 78354 A, ZDA) in analogno digitalnega pretvornika zapisuje na trdi disk osebnega računalnika. Z avtomatskim manštnim sfingomanometrom merimo krvni tlak vsaki dve minuti in vrednosti zapisujemo na preiskovancev osebni list, ki poleg tega vsebuje tudi podatke o starosti, spolu, anamnezi predhodnih izgub zavesti in trenutnih zdravil, ki jih prejema.

Opazujemo pojavljanje simptomov, kot so zehanje, nemoč, bledica, znojenje, slabost, temnenje pred očmi, šumenje v ušesih, nezavest in ostalo, ter zapisujemo čas, v katerem so se pojavili. Po končanem testu jih preiskovanec primerja s simptomi, ki so se pojavili ob spontanah izgubah zavesti. Rezultate testa vrednoti zdravnik specialista.

Test z nagibno mizo in nitroglicerinom

Test je do 30. minute enak prej opisanem testu brez nitroglicerina. V primeru, da se pred 30. minuto ne pojavijo nobeni simptomi, dobi preiskovanec pod jezik nitroglicerina (Angised®, Glaxo Wellcome, London). Osebe, teže do 60 kg, dobijo 0,25 mg nitroglicerina, ostali 0,5 mg. Nadaljevanje je enako prej opisanem postopku.

Vrednotenje rezultatov testa z nagibno mizo

Pozitiven odziv pri testu z nagibno mizo (z nitroglicerinom ali brez) je opredeljen kot ponovitev sinkope, ki je po svojih simptomih in znakih enaka spontani sinkopi. Odziv je lahko vazodepresorski s hipotenzijo (znižanje sistolnega krvnega tlaka za več kot 50 % najvišje opazovane vrednosti v ležečem položaju), kardioinhibitorni z bradikardijo

(znižanje srčne frekvence za več kot 30 % najvišje vrednosti v ležečem položaju) ali mešan, ki vsebuje oba navedena odziva.

Spektralna analiza variabilnosti srčnega ritma

Preiskovancem smo med testom snemali enokanalni EKG v tistem prekordialnem odvodu, v katerem so imeli zobci R največjo amplitudo, in signal preko monitorja (Hewlett-Packard 78354A, ZDA) in analogno digitalnega pretvornika (Lab Master DMA 811962, Scientific Solutions) zapisovali na trdi disk osebnega računalnika. Poseben računalniški program je iz binarnega zapisa izračunal intervale R-R. Spektre smo izračunali z diskretno Fourierjevo transformacijo iz zaporedja trenutnih frekvenc srca, izračunanih v konstantnih časovnih korakih $T = 0,25$ s.

V posnetkih sprememb srčnega utripa smo izbrali 5-minutne odseke, v katerih ni bilo motenj srčnega ritma, ki bi motile pravilno vrednotenje rezultatov. Pri vsakem preiskovancu smo izbrali odseke srčne frekvence v ležečem položaju, po dvigu nagibne mize na 60° , pri skupini, testirani z nitroglicerinom, pa še odsek po dodatku zdravila.

Primerjali smo srednjefrekvenčni (SF) in visokofrekvenčni del (VF). Prvi odraža aktivnost simpatika, drugi aktivnost parasimpatika. Izračunali smo razmerje med obema (SF/VF), ki odraža ravnovesje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika.

Iz dobljenih podatkov smo lahko izračunali spremembe ravnotežja med aktivnostjo simpatika in parasimpatika, ter spremembe srednje srčne frekvence:

- leže – nagib preiskovanca na kot 60° ,
- nagib preiskovanca na kot 60° – po dodatku nitroglicerina,
- leže – po dodatku nitroglicerina.

Statistična obdelava podatkov

Koeficiente SF/VF v ležečem položaju, po nagibu na 60° in po dodatku nitroglicerina, ki smo jih izračunali pri vseh preiskovancih, smo v posameznih skupinah primerjali s testom t za parne vzorce. Za statistično pomembno razliko smo upoštevali vrednost $p \leq 0,05$.

Primerjavo med skupinami smo izvedli s Studentovim testom t, s katerim smo primerjali razliko med koeficienti SF/VF. Statistično pomembno razliko predstavlja $p \leq 0,05$. S testom F smo preverili, ali se varianci posameznega para vzorcev razlikujeta.

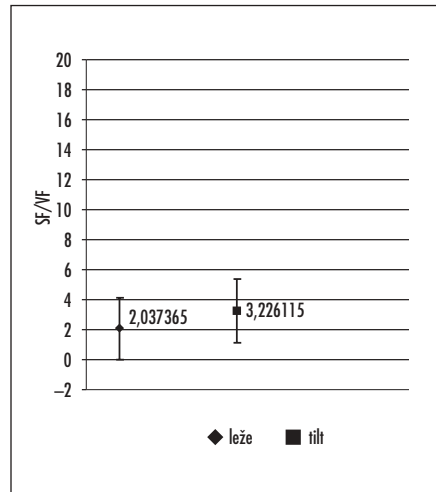
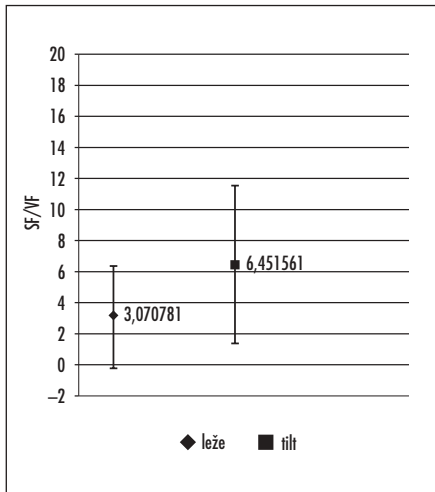
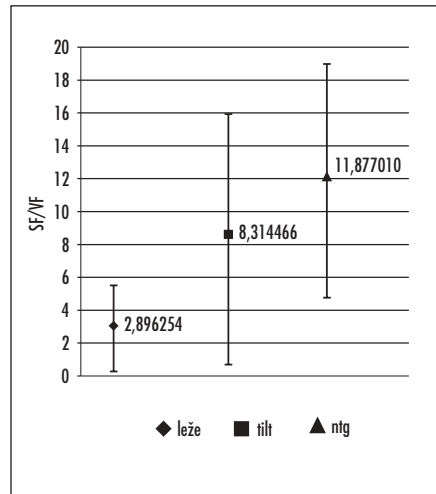
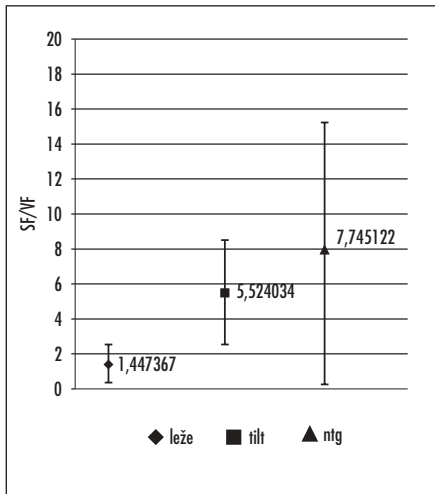
S pomočjo računalniškega programa smo izračunali srednjo srčno frekvenco v ležečem položaju, po nagibu preiskovanca in po dodatku nitroglicerina. S testom t za parne vzorce smo primerjali srčne frekvence v posameznih stopnjah testiranja med preiskovanci iste skupine, s Studentovim testom t pa dobljene vrednosti med skupinami. V obeh primerih smo za statistično pomembno razliko upoštevali $p \leq 0,05$.

REZULTATI

Ravnovesje med simpatikom in parasimpatikom med posameznimi stopnjami testiranja

Ravnovesje med simpatikom in parasimpatikom smo opredelili s koeficientom SF/VF. Vrednosti koeficientov SF/VF so se statistično značilno razlikovale med posameznimi stopnjami testiranja v vseh skupinah. V skupini NTG+/SIN+ se je po dvigu preiskovanca na nagibni kot 60° povprečna vrednost koeficienta SF/VF povečala za 281,7 %, po dodatku nitroglicerina pa se je v primerjavi z ležečim položajem povečala za 435,1 %. Spremembe koeficientov v skupini preiskovancev, testiranih z nitroglicerinom, pri katerih nismo izzvali sinkope (NTG+/SIN-), so nekoliko manjše – povečanje za 187,1 % po dvigu preiskovanca in povečanje za 310,1 % po dodatku nitroglicerina v primerjavi z ležečim položajem. Spremembe koeficientov med nagibom in dodatkom nitroglicerina niso bile statistično značilne v nobeni skupini.

V skupinah preiskovancev, pri katerih je bil opravljen test z nagibno mizo brez nitroglicerina, smo primerjali samo vrednosti koeficientov SF/VF leže in po dvigu nagibne mize. Povprečna vrednost SF/VF se poveča za 110,1 % pri preiskovancih iz skupine NTG-/SIN+ (preiskovanci, testirani brez nitroglicerina, pri katerih smo izzvali sinkopo), pri preiskovancih, pri katerih je bil



Slika 2. Povprečne vrednosti in standardni odmiki koeficientov SF/VF pri testu z nagibno mizo v vseh skupinah. Od zgoraj navzdol: NTG+/SIN+, NTG+/SIN-, NTG-/SIN+, NTG-/SIN-. Leže: vrednost v ležečem položaju; tilt: vrednost po nagibu mize na kot 60°; ntg: vrednost po dodatku nitroglicerina. Prikazana so povprečja ± SD.

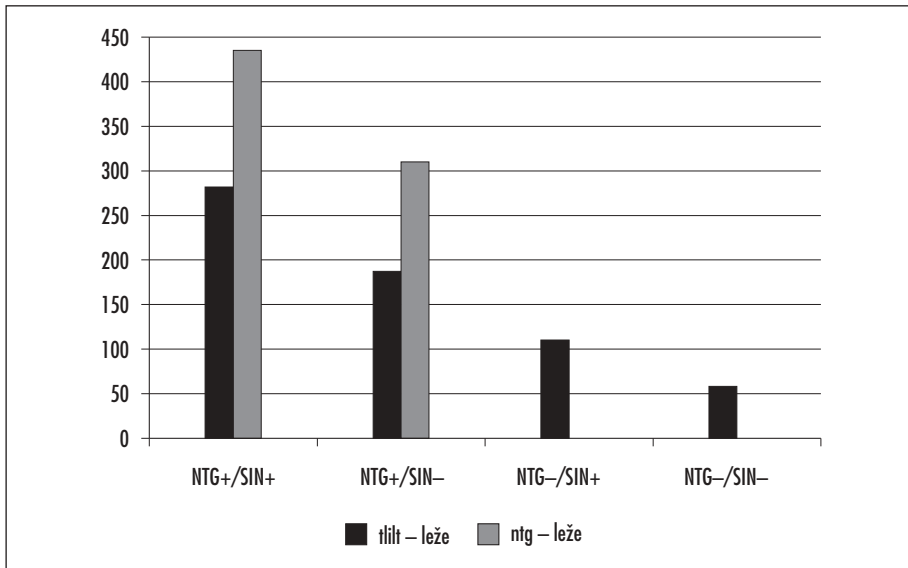
opravljen test z nagibno mizo brez nitroglicerina in s testom nismo sprožili sinkope (skupina NTG-/SIN-), pa je bilo povečanje 58,4%.

Primerjava med posameznimi skupinami

Med posameznimi skupinami smo primerjali izračunane koeficiente SF/VF, da bi ugotovili, ali obstaja statistično pomembna razlika med vrednostmi le-teh v odvisnosti od poja-

va sinkope oziroma v odvisnosti od uporabe nitroglicerina med testom.

Statistično značilne razlike nismo našli pri nobenem paru skupin, ki smo jih primerjali (za vse pare velja, da je $p > 0,05$). Tako ni bilo razlike v koeficientih med preiskovanci, ki so imeli sinkopo, in tistimi, ki sinkope niso imeli. Ravno tako ni bilo razlike v koeficientih med preiskovanci, pri katerih smo uporabili nitroglicerina, in tistimi, pri katerih nitroglicerina nismo uporabili.



Slika 3. Odstotki sprememb povprečnih vrednosti koeficientov SF/VF v posameznih skupinah. Tilt – leže: sprememba koeficienta po dvigu preiskovanca iz ležečega položaja na nagibni kot 60°; ntg – leže: sprememba koeficientov po dodatku nitroglicerina v primerjavi z ležečim položajem.

RAZPRAVA

V naši raziskavi smo ugotovili, da se pri testiranju z nagibno mizo po dvigu preiskovanca na nagibni kot 60° spremeni razmerje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika v prid prvega. Po dodatku nitroglicerina je sprememba razmerja še večja. Kljub vsemu pa iz velikosti spremembe omenjenega ravnovesja po dvigu preiskovanca ne moremo sklepati na pojav sinkope med testom.

Spremembe v avtonomnem živčevju lahko spremljamo s spektralno analizo variabilnosti srčnega ritma. Moč spektrov frekvenčnih pasov v danih časovnih odsekih predstavlja aktivnost simpatične in parasimpatične komponente avtonomnega živčevja. Delovanje simpatika se odraža v moči srednjefrekvenčnega spektra (SF) (23, 26), parasimpatika pa v moči visokofrekvenčnega spektra (VF) (24, 44). Razmerje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika predstavlja koeficient SF/VF (35–37, 45). Seveda spektralna analiza variabilnosti srčnega ritma odraža tonus simpatika in parasimpatika na srcu. Poudariti je treba, da smo v naši raziskavi želeli določiti samo spreminjanje

razmerja med srednje- in visokofrekvenčnimi pasovi spektra variabilnosti srčnega ritma kot odgovor na različne stopnje testiranja, nismo pa vrednotili sprememb v posameznih frekvenčnih pasovih.

Meritve variabilnosti srčne frekvence med testom z nagibno mizo pri zdravih preiskovancih so pokazale, da lega telesa vpliva na razmerje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika (24, 27, 28). Dvig preiskovanca na nagibni kot 60° predstavlja ortostatsko obremenitev za telo. V nekaj sekundah se od 300 do 800 ml krvi prerazporedi v spodnje dele telesa (46). Minutni volumen srca pade tudi do 40% (11) in pri zdravih ljudeh pride do manjšega raztezanja receptorjev v zadnji steni levega prekata ter manjšega proženja impulzov po nemieliniziranih C-vlaknih (8). Poveča se aktivnost simpatika, zaradi česar nastopi periferna vazokonstrikcija. V spektralni analizi variabilnosti srčnega ritma se poveča delež srednjefrekvenčnih (SF) nihanj, medtem ko se delež visokofrekvenčnih (VF) nihanj zmanjša (24).

V naši raziskavi smo ugotovili, da se po dvigu nagibne mize na kot 60° pri vseh skupinah preiskovancev koeficient SF/VF poveča.

Rezultati naše raziskave se ujemajo z ugotovitvami drugih avtorjev (24, 25, 27, 47), da pride do statistično značilne razlike med ležečim in stoječim položajem v srednjefrekvenčnem (SF) in visokofrekvenčnem (VF) območju pri vseh preiskovancih. Pri povečanju koeficienta SF/VF ima največjo vlogo povečanje moči spektra SF (aktivnost simpatika), medtem ko se moč spektra VF (aktivnost parasimpatika) zmanjša le pri starostni skupini od 21 do 30 let (27), česar mi nismo ocenjevali.

Spremembe ravnovesja med aktivnostjo simpatika in parasimpatika se med skupinami statistično niso razlikovale, zato predpostavljamo, da je začetni avtonomni odziv na dvig telesa iz ležečega položaja na kot 60° enak tako pri osebah z nevrokardiogeno sinkopo kot pri osebah brez nevrokardiogene sinkope. Do enakih zaključkov so prišli tudi nekateri drugi avtorji (40, 48). V nasprotju s temi ugotovitvami Kouakam s sodelavci (36) poroča o statistično pomembni razliki med obema skupinama takoj po dvigu preiskovanca na kot 60°: pri bolnikih z nevrokardiogeno sinkopo se je SF/VF znižal za 11%, pri zdravih preiskovancih pa je le-ta narasel za 11,5%.

Pri bolnikih z nevrokardiogeno sinkopo je normalen odziv na neki stopnji spremenjen. Z meritvami sprememb v avtonomnem živčevju so dokazali, da je bazalni tonus pri teh bolnikih enak kot pri ljudeh brez sinkope (31). Do pretiranega odgovora v aktivnosti simpatika naj bi prišlo šele tik pred nastopom izgube zavesti (34, 39, 40), nato pa do paradokсне inhibicije te aktivnosti, vazodilatacije in bradikardije (11). Tega v naši raziskavi nismo ocenjevali, saj so za pravilno vrednotenje rezultatov spektralne analize variabilnosti srčnega ritma potrebni vsaj 5-minutni odseki srčne frekvence, kar je predolgo časovno obdobje za oceno dogajanja ob presinkopi.

Po dodatku nitroglicerina smo opazili dodaten porast koeficienta SF/VF pri obeh skupinah preiskovancev (skupina preiskovancev, testiranih z nitroglicerinom, pri katerih smo izzvali sinkopo, in skupina preiskovancev, testiranih z nitroglicerinom, pri katerih nismo izzvali sinkope). Sprememba koeficienta se med skupinami statistično ni značilno razlikovala. Ravnovesje med aktivnostjo simpatika in parasimpatika se po

dodatku nitroglicerina (v primerjavi s pokončnim položajem) sicer spremeni, vendar je med testiranjem z nagibno mizo in nitroglicerinom za spremembo ravnovesja v največji meri odgovoren dvig preiskovanca in ne dodatek zdravila. Naših rezultatov ne moremo primerjati z ugotovitvami drugih avtorjev, saj v literaturi nismo zasledili raziskav s področja sprememb v avtonomnem živčevju med testiranjem z nagibno mizo in nitroglicerinom.

Glavna ovira pri vrednotenju rezultatov so bili veliki standardni odmiki od povprečnih vrednosti v vseh skupinah preiskovancev. To lahko delno pripišemo različni starosti preiskovancev (razpon starosti od 16 do 54 let), saj se s starostjo v ležečem položaju SF in VF nižata, hkrati se stoje manjša relativni deleži SF, delež VF pa ostaja nesremenjen (27). Delež površine v srednjefrekvenčnem pasu je pri starejših ljudeh manjši kot pri mlajših, kar pripisujejo manjšanju občutljivosti baroreceptorjev s staranjem (49, 50). Menimo, da je prav veliko odstopanje od povprečne starosti v skupinah vzrok velikim standardnim odklikom od povprečne vrednosti pri izračunu koeficienta SF/VF. V prihodnje bomo preiskovance razdelili v skupine glede na starost, z največjim razponom 10 let. Menimo, da bo pri taki obdelavi podatkov razpršenost koeficientov SF/VF precej manjša, saj bomo izničili dejavnik spreminjanja deleža posameznih komponent spektralne analize variabilnosti srčnega ritma s staranjem (27).

ZAKLJUČKI

Zaključimo lahko, da se z uporabo nitroglicerina poveča razmerje med simpatikom in parasimpatikom tako pri preiskovancih z nevrokardiogeno sinkopo kot pri preiskovancih brez sinkope. Možno je, da k temu pripomore prav povečana aktivnost simpatika. Znano je, da dodajanje nitroglicerina med testom poveča možnost sinkope (19–22), vendar nitroglicerin le malo poveča prevlado aktivnosti simpatika, kar je pri nekaterih preiskovancih dovolj, da pride do sinkope, pri drugih pa ne. Povečano razmerje med simpatikom in parasimpatikom je pri nastanku nevrokardiogene sinkope ključnega pomena (34, 39, 44). Za nastanek sinkope po dodatku nitroglicerina je pomemben tudi zmanjšan

priliv v desno srce, ki je tako bolj »prazno«, kar hitreje privede do sprožitve Bezold-Jarischovega refleksa. Verjetno je prav različen intravaskularni volumen tisti, ki pri nekaterih preiskovancih pripomore k nastanku sinkope po dodatku nitroglicerina, pri drugih pa ne.

ZAHVALA

Pri nastajanju te naloge sta me vodila mentor prof. dr. sci. Anton Grad, dr. med., in somentor asist. mag. Bernard Meglič, dr. med. Z mano sta delila svoje znanje in izkušnje ter me učila raziskovalnega dela.

LITERATURA

1. Samoil D, Grubb BP. Vasovagal (neurally mediated) syncope: Pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approach. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992; 4: 234-41.
2. Grmec Š, Klemen P, Žunkovič M. Diferencialna diagnostika in terapija sinkope v prehospitalni oskrbi. In: Bručan A, Gričar M, eds. *Urgentna medicina: Izbrana poglavja 6: Zbornik. Portorož, 2000; 7: 221-9.*
3. Šinkovec M, Rakovec P, Grad A, Cijan A. Sinkopa. *Zdrav Vestn* 1999; 68: 313-9.
4. Grubb BP, Themesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliot L. Head-upright tilt table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69: 904-8.
5. Rubin AM, Rials SJ, Marinchak RA, Kowey PR. The head-up tilt table test and cardiovascular neurogenic syncope. *Am Heart J* 1993; 125: 476-82.
6. Meglič B, Šinkovec M, Grad A. Nekardiogena sinkopa – pogled nevrologa. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 623-6.
7. Rea R, Thames MD. Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 328: 1117-20.
8. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 716-23.
9. Kosinski DJ, Grubb BP. Neurally mediated syncope with an update on indications and usefulness of head-upright tilt table testing and pharmacologic therapy. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 53-64.
10. Yamor M, Sato H, Abe S, et al. Unusual increase in sympathetic nervous system activity preceding syncope in patients with neurally mediated syncope (abstract). *Circulation* 1993; 88: I-44.
11. Grubb BP, Meglič B. *Current concepts in the diagnosis and management of syndromes of autonomic dysfunction associated with orthostatic intolerance.* Personal communication.
12. Fitzpatrick A, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1132-7.
13. Uberfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 317-23.
14. Morita H, Nishida Y, Motochigawa H, et al. Opiate receptor-mediated decrease in renal nerve activity during hypotensive hemorrhage in conscious rabbits. *Circ Res* 1988; 63: 165-72.
15. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M. NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo: A role of nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ Res* 1992; 70: 607-11.
16. Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993; 328: 1117-9.
17. Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head-up tilt-induced vasovagal syncope. *Circulation* 1991; 84: 1157-64.
18. Šinkovec M, Grad A, Rakovec P. Head-up tilt test with diprydamole for the diagnosis of neurocardiogenic syncope (abstract). *Clin Autonem Res* 1995; 5: 333.
19. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerine test and low dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1194-8.
20. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 267-72.
21. Aerts A, Dendale P, Block P, Strobel G. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133: 504-7.
22. Del Rosso A, Bartoli P, Brandinelli-Geri A, Bonechi F, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 564-70.
23. Kermavnar MT. *Motnje srčnega ritma pri testu z nagibno mizo in nitroglicerinom.* Prešernova naloga. Ljubljana, 2000.
24. Weise F, Heydenreich F, Runge U. Contributions of sympathetic and vagal mechanisms to the genesis of heart rate fluctuations during orthostatic load: a spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* 1987; 21: 127-34.
25. Akselrod S. Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *TIPS* 1988; 9: 6-9.

26. Pomeranz B, Maculay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: 151-3.
27. Kiauta T, Jager F, Bjelogrić Z, Šega S, Grad A. *Personal computer-based analysis of heart rate fluctuations in human subjects*. Computers in Cardiology, Long Beach, California: IEEE Computer Society; 1989.
28. Maayan C, Axelrod FB, Akselrod S, Carley DW, Shannon CD. Evaluation of autonomic dysfunction in familial dysautonomia by power spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* 1987; 21: 51-8.
29. Kiauta T, Šega S, Grad A. Ocenjevanje funkcije avtonomnega živčevja pri človeku. I. Kardiovaskularni testi in spektralna analiza. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 255-9.
30. Mitro P, Tejbal D. Basal autonomic tone in patients with vasovagal syncope. *Vintr Lek* 1999; 45: 532-6.
31. Massin MM, Henrard V, Gerard P. Heart rate variability and the outcome of head-up tilt in syncopal children. *Acta Cardiol* 2000; 55: 163-8.
32. Beck L, Pons M, Piot C, et al. A »dysautonomic« head-up tilt test pattern in elderly patients with neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1004-12.
33. Jardine DL, Ikram H, Crozier IG. Autonomic control of asystolic vasovagal syncope. *Heart* 1996; 75: 528-30.
34. Kochiadakis GE, Rombola AT, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI, Vardas PE. Assessment of autonomic function at rest and during tilt testing in patients with vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 134: 459-66.
35. Kouakam C, Lacroix D, Zghal N. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart* 1999; 82: 312-8.
36. Pruvot E, Vesin JM, Schlaepfer J, Fromer M, Kappenberger L. Autonomic imbalance assessed by heart rate variability analysis in vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 2201-6.
37. Mangin L, Kobeissi A, Lelouche D. Simultaneous analysis of heart rate variability and myocardial contractility during head-up tilt in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 639-44.
38. Guzman CE, Sanchez GM, Marquez MF, Hermosillo AG, Cardenas M. Differences in heart rate variability between cardioinhibitory and vasodepressor responses to head-up tilt table testing. *Arch Med Res* 1999; 30: 203-11.
39. Sehra R, Hubbard JE, Straka SP, Fineberg NS, Engelstein ED, Zipes DP. Autonomic changes and heart rate variability in children with neurocardiac syncope. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 242-7.
40. Kochiadakis GE, Orfanakis A, Chrysosotomakis SI, Manios EG, Kounali DK, Vardas PE. Autonomic nervous system activity during tilt testing in syncopal patients, estimated by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1332-41.
41. Takase B, Nagai T, Uehata A, et al. Autonomic responses to orthostatic stress in head-up tilt testing: relationship to test-induced prolonged asystole. *Clin Cardiol* 1997; 20: 233-8.
42. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Varqas P, Sutton R. Methodology of head up tilting in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-30.
43. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
44. Freitas J, Santos RM, Figueiredo V, Teixeira E, Carvalho M, de Freitas AF. Role of autonomic nervous system and hemodynamics in cardiovascular homeostasis after orthostatic stress. *Rev Port Carzdiol* 2000; 19: 1241-74.
45. Berne RM, Levy MN eds. *Physiology*. 3rd ed. Missouri; Mosby - Year Book: 1993: 507.
46. Šega S. *Standardizacija nekaterih kardiocirkulatornih testov pri zdravih preiskovancih*. Magistrsko delo. Ljubljana 1990.
47. Boulos M, Barron S, Ncolski E, Markiewicz W. Power spectral analysis of heart rate variability during upright tilt test: A comparison of patients with syncope and normal subjects. *Cardiology* 1996; 87: 28-32.
48. Simpson DM, Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol* 1988; 43: 21-4.
49. Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. *Neurocardiology*. London: W. B. Saunders Company; 1984: 9-13

Prispelo 13. 10. 2002