

Spektrálna analýza variability RR intervalov v diagnostike vazovagálnych synkopálnych stavov

ANTONÍN HRUBOŇ, ANTON LACKO, MIROSLAV URBAN, JÁN STRAKA, DUŠAN BESTVINA
Ružomberok, Slovenská republika

HRUBOŇ A, LACKO A, URBAN M, STRAKA J, BESTVINA D. **Spektrálna analýza variability RR intervalov v diagnostike vazovagálnych synkopálnych stavov.** *Cardiol* 2005;14(1):11–15

Cieľ práce: Poukázať na možnosti a výhody spojenia testu na naklonenej rovine so spektrálnou analýzou variability RR intervalov v diagnostike vazovagálnych synkopálnych stavov.

Materiál a metodika: V súbore bolo vyšetrených 91 pacientov s anamnézou synkopálnych stavov nejasnej etiológie, ktorých sme vyšetřili testom na naklonenej rovine podľa Westminsterského protokolu pri súčasnom snímaní variability RR intervalov pomocou počítačového systému Varia pulze TF4.

Výsledky: U 53 pacientov bola navodená synkopa, z toho spontánne u 22 pacientov, po provokácii u 31 pacientov.

Podľa typu krivky spektrálneho výkonu variability RR intervalov, ako i priebehu testu, sme mohli rozdeliť pacientov do štyroch skupín, ako sú: 1. navodenou zmiešanou synkopou – 25 pacientov, 2. navodenou vazodepresorickou synkopou – 21 pacientov, 3. navodenou kardioinhibičnou synkopou – 7 pacientov, 4. bez navodenej synkopy, ale s patologickou krivkou spektrálneho výkonu počas testu.

Záver a diskusia: Spojenie oboch metód zlepšuje diagnostiku synkopálnych stavov. Súčasné vyšetřenie spektrálnej analýzy variability RR intervalov v predstihu informuje o nastupujúcej synkope a podľa typického charakteru krivky spektrálneho výkonu charakteristického pre jednotlivé typy umožňuje ich presnejšiu identifikáciu. Súčasne pomáha identifikovať pacientov s latentnými poruchami autonómneho nervového systému.

Kľúčové slová: spektrálna analýza – neurokardiogénna synkopa – test na naklonenej rovine

HRUBOŇ A, LACKO A, URBAN M, STRAKA J, BESTVINA D. **Spectral analysis of heart-rate variability in the diagnostics of vasovagal syncope.** *Cardiol* 2005;14(1):11–15

Aim: To show possibilities and advantages of combination of head-up tilt test and spectral analysis of heart rate variability in diagnostic of syncope.

Methodics: 91 patients with history of syncope of unclear etiology were examined. These patients underwent head-up tilt test (Westminster protocol) with simultaneous recording of heart rate variability via Varia pulse TF4 system.

Results: The syncope was induced in 53 patients totally, 22 of them spontaneously, in 31 patients after provocation. According to spectral analysis of the heart rate variability curve patients were divided into 4 groups: 1. with induced mixed syncope – 25 patients, 2. with induced vasodepressive syncope – 21 patients, 3. with induced cardioinhibitory syncope – 7 patients, 4. without induced syncope, but with abnormal spectral analysis of heart rate variability curve during the test.

Conclusions: Combination of head-up tilt test and spectral analysis of heart rate variability improves diagnostic of syncope. Current spectral analysis of heart rate variability gives warning information about oncoming syncope. It also gives possibility of better identification of syncope according to typical spectral analysis of heart rate variability curve and helps to identify patients with latent defects of autonomic nervous system.

Key words: Spectral analysis – Neurocardiogenic syncope – Head-up tilt test

Termínom vazovagálna synkopa sa označujú epizódy neurogénne podmienených porúch vedomia. Z hemodynamického hľadiska sú charakterizované náhlym vznikom bradykardie a hypotenzie. Osoby s touto poruchou nemajú štrukturálne ochorenie srdca, ani poruchu srdcového rytmu. Hemodynamické zmeny pri synkopách bezprostredne súvisia i s osciláciou aktivity autonómneho nervového systému (ANS). Okrem ANS sa v etiológii synkop uplatňujú aj mechanizmy humorálne a cerebrovaskulárne. Porucha autonómnej regulácie sa najčastejšie vyšetřuje head-up tilt (HUT)

testom, ktorý imituje najčastejší provokačný moment pri vzniku synkopy – ortostázu. Klasická semivertikálna až vertikálna poloha pri teste vedie na podklade fyzikálnych zákonov k nahromadeniu krvi vo venóznom systéme dolných končatín s následným poklesom koncovdiastolického objemu ľavej komory. Tento pokles aktivuje baroreceptory aortálneho oblúka a sinus caroticus, ktoré aktivujú sympatikus s reflexným vzostupom diastolického TK, tepovej frekvencie a miernym poklesom systolického TK (1). U pacientov s vazovagálnou synkopou aktivita sympatika nerastie, čím sa znižuje TK, zvyšuje aktivita parasympatika a dochádza k bradykardii cez mechanoreceptory (Bezold-Jarischov reflex) v arteria pulmonalis, ľavej komore a predsieňach (2).

V klinickej praxi na našom pracovisku približne 10 rokov využívame v diagnostike vazovagálnych synkopálnych

Z Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice v Ružomberku

Do redakcie došlo dňa 25. februára 2004; prijaté dňa 9. augusta 2004

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Antonín Hruboň, ÚVN Ružomberok, ul. generála Vesela, 034 21 Ružomberok, e-mail: hrubon@uvm.sk



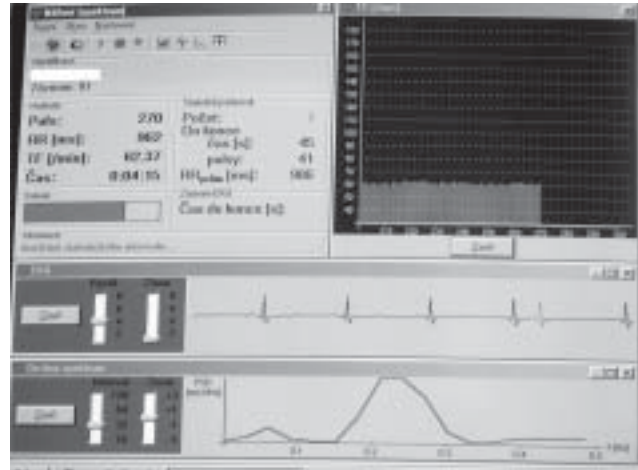
Obrázok 1 Vyšetřovaný pacient na sklopnom stole pri HUT teste s hrudným pásom pre telemetrický prenos EKG záznamu
Figure 1 Patient with chest belt for telemetric ECG transfer on the tilt-table during HUT test (Head-up tilt test)

stavov spojenie dvoch klasických diagnostických neinvazívnych vyšetrení: HUT testu a vyšetrenia variability tepovej frekvencie (HRV) spektrálnou analýzou, s cieľom identifikovať typ autonómnej dysregulácie, ktorá vedie k vzniku synkopy.

Spektrálna analýza HRV umožňuje diagnostiku dysfunkcie autonómneho nervového systému. Posturálna hypotenzia je jedným z prejavov jej prítomnosti. Vyšetrenie ANS touto metodikou umožňuje zhodnotiť aktivitu sympatika, parasympatika i aktivitu baroreceptorov (3, 4).

U pacientov s neurokardiogénnou synkopou (NCS) sa odpovede spektrálnych zložiek na vertikalizáciu odlišujú od osôb bez synkopy v anamnéze, a to vo včasnej fáze ortostázy, ako i v celom presynkopálnom intervale (5, 6).

Cieľom práce bolo sledovanie zmien ANS pomocou vyšetrenia variability srdcovej frekvencie (VSF) spektrálnou analýzou počas HUT testu u pacientov s NCS.

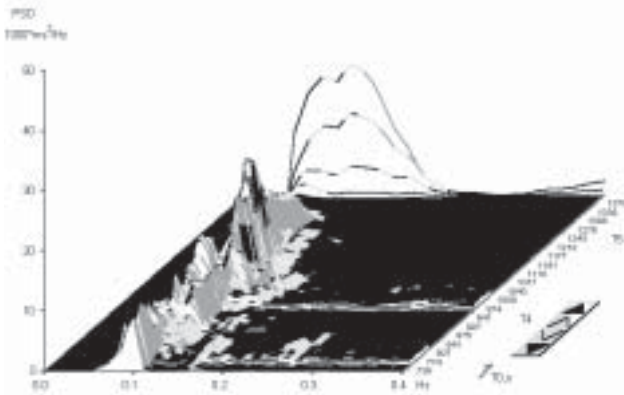


Obrázok 2 Počítačová zostava s programom Varia pulse TF4
Figure 2 Computer with software Varia pulse TF4

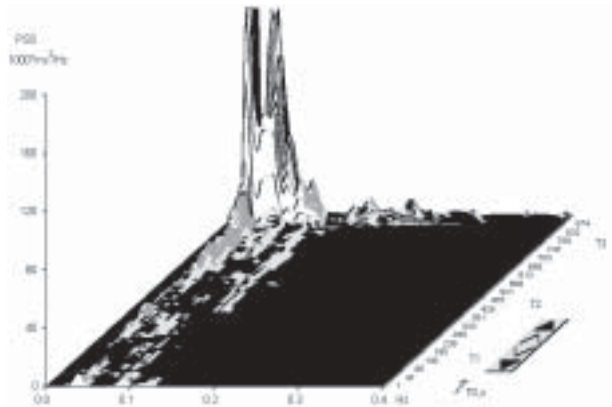
Súbor vyšetrených a medotika

Vyšetřili sme 91 pacientov (vo veku 18 – 67 rokov), z nich bolo 44 mužov (priemerný vek 35,5 roka) a 47 žien (priemerný vek 34,2 roka). Všetci pacienti absolvovali vyšetrenie VSF spektrálnou analýzou a HUT testom. Na vylúčenie iných možných príčin synkopy sa uskutočnili ďalšie vyšetrenia (biochemický skrining, EKG, 24-hodinové Holterovo monitorovanie EKG, echokardiografické vyšetrenie, ergometrické vyšetrenie, neurologické vyšetrenie, EEG, ORL vyšetrenie). Každý pacient absolvoval vyšetrenie VSF spektrálnou analýzou v skrátenej protokole (ľah – stoj – ľah) ešte pred HUT testom. Následne pri štandardných podmienkach (podľa Westminsterského protokolu) pri súčasnom snímaní VSF sa uskutočnil HUT test.

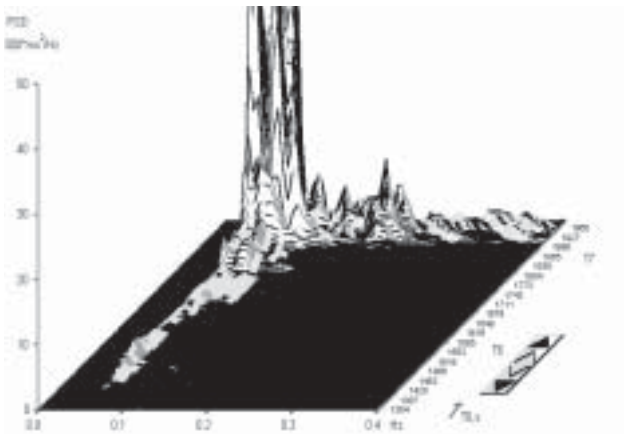
Metóda spektrálnej analýzy umožňuje rozloženie VSF na zložku podmienenú parasympatikom (HF) a zložku, na ktorej sa podieľa i sympatikus (LF). Pokles amplitúdy respiračných oscilácií frekvencie srdca alebo ich vymiznutie svedčí pre pokles aktivity parasympatika. Redukcia amplitúdy oscilácie frekvencie srdca s nízkym kmitočtom, alebo ich vymiznutie, poukazuje na zníženú aktivitu sympatika. Kontrolnú skupinu pri vyšetrení VSF spektrálnou analýzou tvorilo 50 zdravých jedincov s podobným vekovým (18 – 60 rokov) a pohlavným zložením ako základný súbor pacientov, priemerný vek 32 rokov (3), ktorí boli vyšetření skrátenej protokolom s využitím Fourierovej transformácie. U týchto sme vyšetřili VSF mikropočítačovým systémom určeným na telemetrické neinvazívne vyšetrenie VSF, typ VariaCardio TF 4 (7) od Sima Media Olomouc (**obrázky 1 a 2**).



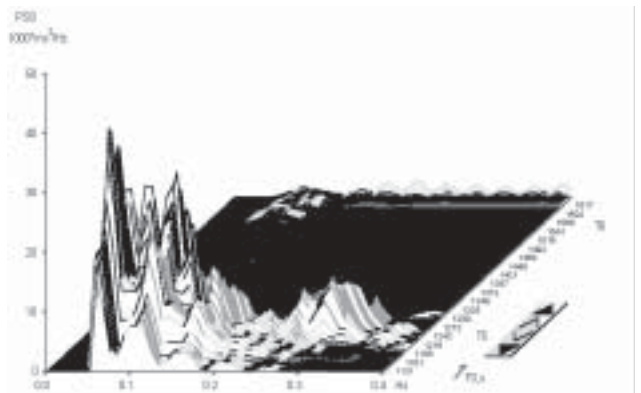
Graf 1 Typický obraz krivky spektrálneho výkonu variability RR intervalov u pacienta s navodenou vazodepresorickou synkopou
Graph 1 Power spectral analysis of heart rate variability curve in patient with induced vasodepressor syncope: typical view



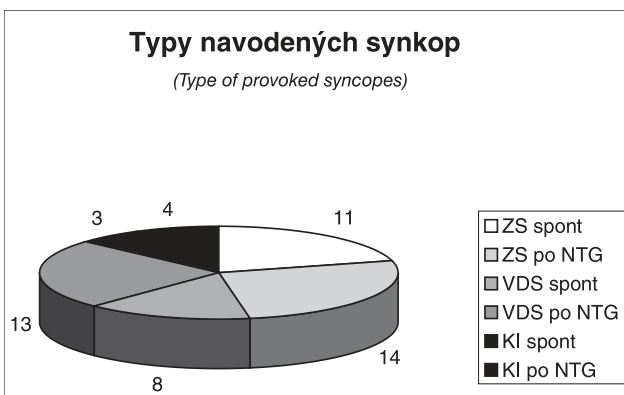
Graf 2 Typický obraz krivky variability RR intervalov u pacienta s navodenou kardioinhibičnou synkopou
Graph 2 Power spectral analysis of heart rate variability curve in patient with induced cardioinhibitory syncope: typical view



Graf 3 Prechodný typ krivky spektrálneho výkonu variability RR intervalov pri zmiešanej synkope (prevažne kardioinhibičný typ)
Graph 3 Power spectral analysis of heart rate variability curve of mixed syncope (predominantly cardioinhibitory type) intermedial type of curve



Graf 4 Typický obraz krivky spektrálneho výkonu variability RR intervalov u pacienta so subjektívnymi ťažkosťami, ktoré poukazujú na dysreguláciu autonómneho systému bez navodenej synkopy
Graph 4 Power spectral analysis of heart rate variability curve in patient with subjective complaints referring to autonomic nervous system dysregulation without any induced syncope



Graf 5 Typy navodených synkop pri HUT teste
Graph 5 Types of HUT test induced syncope
 HUT test (Head-up tilt test), ZS – zmiešaná synkopa (Mixed syncope), VDS – vazodepresorická synkopa (Vasodepressor syncope), KI – kardioinhibičná synkopa (Cardioinhibitive syncope), NTG – nitroglycerín (Nitroglycerin), spontánne (Spontaneous)

Tento systém umožňuje posúdiť aktuálny stav ANS i aktivity baroreceptorov. Systém využíva počítačové hodnotenie krátkodobého telemetricky preneseného EKG záznamu v skrátenej protokole. Systém na rozdiel od časovej analýzy využíva na hodnotenie i frekvenčnú analýzu, keď celé frekvenčné spektrum VSF rozdeľuje do niekoľkých zložiek, z ktorých každej sa pripisuje odlišný význam z fyziologického hľadiska. Rozlišuje nízkofrekvenčné (LF) vlny, ktoré sa považujú za nepriamy marker aktivity sympatika s čiastočným ovplyvnením parasymatikom (vlny v pásme 0,05 – 0,15 Hz na frekvenčnej osi). Ďalej vysokofrekvenčné (HF), ktoré sa považujú za ukazovateľa len parasympatikovej aktivity (0,15 – 0,40 Hz na frekvenčnej osi), pretože odrážajú predovšetkým respiračne viazanú aktivitu vagu. Novšie sa rozlišujú i ultranízke (ULF 0,003 – 0,04 Hz) a veľmi nízke frekvencie (VLF

0,02 – 0,05 Hz), ktoré sa v prácach niektorých autorov považujú za citlivých prediktorov arytmií a náhlej smrti (8).

HUT sme vykonali v ranných hodinách nalačno, alebo po ľahkých raňajkách s trojhodinovým odstupom. Použili sme sklopný stôl s automatickým ovládaním, ktorý umožňuje okamžité zmeny polohy. Po stabilizácii v horizontálnej polohe, kedy sme vykonali i štandardné vyšetrenie VSF spektrálnou analýzou, sme pacienta sklopili do polohy 60 stupňov na 35 minút alebo do vzniku presynkopálnych až synkopálnych prejavov so súčasným vznikom hypotenzie, bradykardie, kedy sme hodnotili HUT ako pozitívny (9). Pri negatívnom HUT sme bez sklopenia pacienta pokračovali v testovaní po farmakologickej provokácii sublinguálnym podaním nitroglycerínu v dávke 0,4 mg vo forme spreja, približne počas ďalších 10 minút. U pacientov sme kontinuálne snímali krivku spektrálneho výkonu s hodnotením aktuálnej variability RR intervalov, TK sa meral v päťminútových intervaloch, ako i aktuálne pri subjektívnych ťažkostiach pacienta a vždy pri zmene charakteru krivky spektrálneho výkonu.

Výsledky

Zo súboru 91 pacientov sme navodili NCS u 53 jedincov. K synkope došlo spontánne bez provokácie u 22 pacientov a u 31 pacientov až po farmakologickej provokácii nitroglycerínom. Z pacientov, u ktorých bola navodená synkopa, bolo 26 mužov s priemerným vekom 35,2 roka a 27 žien s priemerným vekom 34,1 roka. Pri rozdelení na jednotlivé typy (10) bola navodená vazovagálna reakcia, ktorú môžeme charakterizovať ako zmiešanú u 25 pacientov, vazovagálna reakcia charakterizovaná ako vazodepresorická u 21 pacientov a vazovagálna reakcia charakterizovaná ako kardioidinhibičná synkopa u siedmich pacientov. Priemerný čas do navodenia spontánnej synkopy bol 18 minút (3 : 30 – 33 min) a po farmakologickej provokácii nitroglycerínom do 3 : 20 minúty po aplikácii (**grafy 1 – 4**). Priemerný čas po navodenie zmiešanej synkopy bol 19 minút, u vazodepresorickej 20 minút a do navodenia kardioidinhibičnej synkopy bol 10 minút (**graf 5**).

Pri hodnotení krivky spektrálneho výkonu variability RR intervalov sme zaznamenali dva základné typy krivky spektrálneho výkonu. U typicky vazodepresorickej synkopy dochádzalo pri jej navodení k splošteniu krivky spektrálneho výkonu až po izoelektrickú líniu, čo znamenalo pokles amplitúdy, až vymiznutie oboch spektrálnych zložiek (v pásme HF i LF), dominantne v LF pásme. Naopak, po uložení pacienta do horizontálnej polohy dochá-

dzalo k reflexnej aktivácii predovšetkým HF zložky – parasimpatika (**graf 1**).

U kardioidinhibičných synkop krivka spektrálneho výkonu z nízkych amplitúd pred synkopou, pri dominujúcej postupne narastajúcej HRV v rámci aktivácie parasimpatika a reflexnej bradykardii v čase synkopy postupne narastala s dominujúcim nárastom LF a VLF zložky (**graf 2**).

U zmiešaných typov krivka nemala typický obraz, ale mala väčšinou prechodný charakter s tvarom krivky spektrálneho výkonu, ktorým sa prikláňajú k dominujúcemu vazodepresorickému alebo kardioidinhibičnému typu (**graf 3**).

V súbore vyšetovaných sa opakovane zachytila skupina vyšetovaných bez navodenej synkopy, ktorá ale v čase udávaných subjektívnych ťažkostí vykazovala výrazne patologickú krivku spektrálneho výkonu HRV. Išlo väčšinou o sploštenie krivky spektrálneho výkonu s poklesom výkonovej spektrálnej hustoty prechodne do izoelektrickej línie, bez súčasného poklesu TK, so stabilnou tepovou frekvenciou, ktorá však neoscilovala a bola stála (tým aj variabilita RR intervalov). Krivka sa postupne po ústupe subjektívnych príznakov, ktoré sme hodnotili ako typicky vegetatívne, normalizovala. Pri negatívnom výsledku HUT sme u týchto pacientov v záverečnom hodnotení poukázali na aktuálnu autonómnou dysreguláciu, ktorá zapríčiňovala možné subjektívne ťažkosti pacienta (**graf 4**).

Dôležité je, že patologický nález pri hodnotení HRV s charakteristickým typom krivky spektrálneho výkonu predchádzal klinickým presynkopálnym alebo synkopálnym prejavom.

Diskusia

Vyšetrenie VSF spektrálnou analýzou je cennou neinvazívnou metodikou na posúdenie tonusu ANS. U pacientov s vazovagálnou synkopou sa analýza VSF využíva na sledovanie bazálneho tonusu ANS a tiež pri sledovaní zmien tonusu ANS pri vzniku synkopy, kedy vznikajú takmer charakteristické grafické obrazy spektrálnej analýzy VSF pre jednotlivé typy vazovagálnej reakcie. I keď nie sú výsledky sledovania tonusu ANS jednoznačné, prevažujú nálezy, kedy sa vznik vazovagálnej synkopy spájal so znížením sympatikového a nárastom parasympatikového tonusu (11 – 13). Nejednoznačnosť literárnych údajov vyplýva predovšetkým z nejednotnej metodiky registrácie HRV, ako i výrazných rozdielov softwarového vybavenia na registráciu zmien ANS.

Aj pri našom sledovaní môžeme konštatovať hodnotením grafu spektrálnej analýzy VSF možnú diagnostiku troch základných typov charakteristických pre vazodepre-

sorickú, kardiainhibičnú synkopu a prechodný typ pre zmiešanú synkopu. Súčasne v súbore vyšetrených pacientov je skupina jedincov s negatívnym HUT testom, ale s pozitívnou KAN, ktorá poukazuje na dysfunkciu ANS (14). Pri všetkých typoch patologická krivka spektrálneho výkonu predchádza navodeniu synkopy a slúži ako varovný príznak pred prichádzajúcou synkopou. Z našich výsledkov vyplýva, že zmeny ANS v skupine pacientov s navodenou synkopou nie sú jednotné. V zhode s Furlanom (15) detekujeme viacero podtypov zmien ANS, i keď v dominujúcich zmenách ANS pred a počas synkopy sa naše závery odlišujú. Dôležitým údajom, na ktorý sa pri hodnotení spektrálnej analýzy nesmie zabúdať, je dychová frekvencia pacienta, pretože v čase synkopy dochádza i k jej zmenám. Pri jej výraznom poklese pod šesť za minútu dychová zložka variability RR intervalov splyva s tlakovoregulačnou zložkou a spektrum sa posúva v prospech LF zložky na úkor HF komponentu.

Provokácia nitrosprejom nám v súlade so závermi Kallisej (1) zvyšovala senzitivitu vyšetrenia najmä pri vazodepresorickej synkope, ale súčasne znižovala jeho špecifitu.

Záver

Aj napriek rozvoju nových diagnostických technológií a vyšetrovacích metód vyšetrenie ANS zostáva po dlhé roky v úzadí. A to i napriek tomu, že podiel dysfunkcie či dysbalancie ANS sa prejavil na mnohých ochoreniach. Až 80. roky priniesli rozmach vyšetrovacích metód ANS, ktoré mali spočiatku objasniť podiel zmien ANS na komplikáciách diabetu, až neskôr na kardiovaskulárnych ochoreniach. Táto práca je dôkazom toho, že vyšetrenie variability RR intervalov spektrálnou analýzou v skrátenom protokole je prínosom v diagnostike vazovagálnych synkopálnych stavov.

Spojenie vyšetrenia kardiálneho autonómneho systému a HUT jednoznačne zlepšuje diagnostiku synkopálnych stavov. Umožňuje včasnú detekciu kardiálnej autonómnej neuropatie a poruchy funkcie baroreceptorov. Súčasne pri záťažovom teste detekuje i latentné poruchy s dysfunkciou ANS u pacientov so subjektívnymi ťažkosťami bez objektívneho korelátu TK a pulzu.

Literatúra

1. Kaliská G, Nedělová J. Diagnostika vasovagálnych synkop pomocou head up tilt testu. *Neinvazívna kardiológia* 1995;3:187–193.
2. Mark A. The Bezold – Jarisch reflex revisited. Clinical implication of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:90–102.
3. Lacko A, Hruboň A, Bestvina D, et al. Nová diagnostika kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie spektrálnou analýzou. *Medicina Militaris Slovaca* 2001;3:8–12.
4. Lacko A, Bestvina D. Neinvazívna diagnostika kardiovaskulárnych ochorení. *Liptovský Mikuláš: Vojenská akadémia* 2001:211.
5. Dvořák R, Lábrová R, Honzíkova N, et al. Význam vegetatívneho nervového tonu u nemocných s vazovagálnou neurokardiogénnou synkopou. *Vnitr lek* 1997;43:738–743.
6. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, et al. Vagal and sympathetic mechanism in patients with ortostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;96:2509–2513.
7. Salinger J, Opavský J. Programové vybavení měřicího systému, určené pro spektrální analýzu VSF v kardiologii. *Lékař a technika* 1994;25:58–62.
8. Bigger Jr. JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171.
9. Sheldon R. Effects of aging on responses to isoproterenol tilt-table testing in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1994;74:459–463.
10. Sutton R, Bloomfield D. Indications, methodology and classification of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999;84:10Q–19Q.
11. Kochiadakis GE, Kanupakis EM, Igoumenidis NE, et al. Spectral analysis of heart rate variability during tilt-table testing in patients with vasovagal syncope. *Int J Cardiol* 1998; 64:185–194.
12. Mitro P, Rybár R. Analýza variability srdcovej frekvencie počas head-up tilt testu u pacientov s vasovagálnou synkopou. *Vnitr lek* 2002;48:314–319.
13. Gierelak G, Makowski K, Kramarz E, et al. Heart rate variability during head-up tilt-test in patients with syncope of unknown origin. *Kardiologia Polska* 2002;57:399–403.
14. Lacko A, Čombor I, Bestvina D. Špecifická vzdelávacia vojenská profesionálov so zreteľom na objektivizáciu vývoja stresovej situácie vyšetrením ANS spektrálnou analýzou. *Liptovský Mikuláš: Vojenská akadémia* 2003:138.
15. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation* 1998;98:1756–1761.