

A cardiovascularis autonóm reguláció és baroreflex szenzitivitás vizsgáló módszerei

Ph.D. thesis

Dr. Makai Attila

Szegedi Tudományegyetem

2.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Rudas László

Szeged
2011.

BEVEZETÉS

A szívritmus szabályozása szoros autonóm befolyás alatt áll. Az autonóm idegrendszeri hatások szerepe a supraventricularis és kamrai ritmuszavarok létrejöttében és a hirtelen szívhalál kialakulásában régóta ismert. Ennek ellenére az autonóm reguláció nem rutinszerűen vizsgált tényező a mindennapi klinikai aritmológiában. Az idegrendszer által mediált reakciók valódi veszélyességének felmérésére szolgáló további módszerek kifejlesztésére van szükség az esetleges iatrogen komplikációk csökkentése, illetve a további terápiás beavatkozások szükségességének elbírálása céljából.

Az autonóm idegrendszernek fontos szerepe van az artéria carotis interna szűkületeinek percutan tágítása illetve stentelése során is, amikor reflex mediálta hypotonia illetve bradycardia léphet fel. Szintén reflex eltérés észlelhető myocardialis infarktust követően, és szívelégtelenség fennállása esetén. Ennek ismerete fontos a rövid- és hosszú távú kedvezőtlen klinikai kimenetel, a hirtelen szívhalál előre jelzése szempontjából. Egy megfelelő klinikai paraméter bevezetése segíthet a magas rizikójú beteg populáció azonosításában és a számukra leghasznosabb preventív terápia, pl. ICD implantáció szükségességének elbírálásában.

Az eddigi legígéretesebb paraméter, a cardiovagal baroreflex szenzitivitás (BRScv) artériás nyomásmérést igényel. Az utóbbi időben került bevezetésre néhány új, kockázat becslésre használható paraméter, mint a szívfrekvencia turbulencia onset (HRT onset) és a turbulencia slope (HRT slope). Ezen paraméterek a kamrai extrasystolet (PVC) követő RR intervallum fluktuáció megjelenésén alapulnak. A HRT paraméterek kiszámításához nem szükséges bonyolult mérőeszköz vagy elemző program. Könnyedén számíthatóak pl. Holter EKG felvételekből, ha azok megfelelő számú PVC-t tartalmaznak.

A károsodott vagalis reguláció közvetlenül összefüggésben van a kedvezőtlen klinikai kimenetellel. Bizonyított, hogy előrehaladott szívbetegségben a megváltozott sympatikus aktiváció is hozzájárul pathologiai folyamatok progressziójához. Utóbbinak rövid távú vizsgálhatósága a klinikai gyakorlatban meglehetősen korlátozott. A vasomotor izmok sympatikus idegi aktivitásának (MSNA) megváltozása jól ismert eltérés pangásos szívelégtelenség vagy essentialis hypertonia esetén. Méréséhez azonban invazív technika, speciális felszerelés és képzettség kell, így használhatósága korlátozott. Ez tette szükségessé egy egyszerű klinikai teszt kifejlesztését a BRSSym mérésére. Erre a célra a "post-extrasystolés vérnyomás turbulencia slope" és a vele teoretikusan analóg Valsalva manőver recovery szakaszát követő vérnyomás turbulencia slope került bevezetésre. Vizsgálatainkkal ezt az analógiát és a két technika konvergenciáját igyekeztünk bizonyítani, ezáltal egységesítve a vizsgálati módszert különböző beteg és egészséges populációban.

CÉLKITŰZÉS és HYPOTÉZIS

Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a jelentősebb non-invazív autonóm markereket, szabályozásukat és prediktív értéküket, amelyek segíthetik azon beteg populáció kijelölését, amelyeknek ideiglenes vagy végleges elektromos antiaritmiás eszközös terápiára lehet szükségük:

- a carotis artéria stentlésekor gyakran alkalmaznak ideiglenes pacemaker kezelést, amely azonban szövődményekkel járhat, speciális felszerelést és szakembert igényel. A kezelés alkalmazásának ésszerűsítése csak a magas rizikójú betegcsoportban a biztonság és a költséghatékonyság növekedését eredményezheti. Vizsgálatunk célja volt a non-invazív BRS teszt alkalmazhatóságának, és pontosságának vizsgálata a 3

másodpercet meghaladó pausák előre jelezhetőségében carotis artéria stentelésre kerülő betegek körében.

- a HRT analízise egy non-invazív módszer a szív autonóm szabályozásának jellemzésére, a kedvezőtlen kimenetel és hirtelen szívhalál előre jelzésére. A módszer alkalmas lehet a rossz bal kamra funkcióval rendelkező betegek szűrésére ICD implantatio előtt. A HRT-t korábban Holter EKG felvételekből nyerték, amelyek eredményét a beteget a felvétel során ért külső körülmények ismeretlen módon befolyásolták. Célunk az volt, hogy meghatározzuk a testhelyzettel kapcsolatos hatásokat a HRT paraméterek viszonylatában.
- a vagus által mediált autonóm paraméterek mellett a sympatikus aktivitás is jelentős hatással bír a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra. Célunk volt felbecsülni egy új sympatikus baroreflex markert, amelyet egy rövid, pacelt kamrai tachycardiát követő artériás vérnyomás normalizálódásából származtattunk. Célunk volt még ezen új paraméternek a Valsalva manővert követő vérnyomásváltozásokból kalkulált sympatikus baroreflex indexekkel történő összehasonlítása.

ANYAGOK és MÓDSZEREK

Betegek

A BRScv paramétereket carotis stent implantatio előtt és alatt tanulmányoztuk 24 konsekutív betegben (14 férfi, 10 nő). Közülük tizenegyenek volt (46%) tüneteket okozó szűkülete.

A különböző sympatikus baroreflex paramétereket vizsgáló tanulmányban 25 szív elektrofiziológiai vizsgálaton átesett beteg került bevonásra jó bal kamrai systoles funkcióval, diabetes mellitus, Parkinson betegség vagy alkoholizmus miatti potenciális neuropathia nélkül.

A HRT és BRScv paraméterek testhelyzettel összefüggő változásait vizsgáló munkában a pacemakeres járóbeteg rendelésen észlelt betegeinket vizsgáltuk. A betegeknél korábban kamrai pacemaker elektróda került beültetésre, a vizsgálat ideje alatt sinus ritmusban voltak, és sem sick sinus syndroma, sem csökkent bal kamra ejectio fractio (EF < 50%) vagy pangásos szívelégtelenség (NYHA III–IV) nem volt megállapítható.

Vizsgálati felszerelés

Tanulmányainkban folyamatos ECG monitorozást és non-invazív vérnyomásmérést alkalmaztunk. Az analóg biológiai jeleket DATAQ/WINDAQ® rendszerrel rögzítettük és 250 illetve 500 Hz-el digitalizáltuk.

Vizsgálati protokollok

A carotis artéria stent beültetésén átesett betegek kezelése az érvényben lévő szakmai protokoll alapján történt, amely során kerültek rögzítésre az általunk vizsgált paraméterek.

A különböző sympatikus BRS indexeket vizsgáló tanulmány betegei elektrofiziológiai vizsgálaton estek át a méréseinket megelőzően. A Valsalva manővert 40 mmHg-en 12 s-ig végeztettük. A pacelt kamrai non-sustained tachycardia 4-6 ütésből állt, a megelőző sinus ritmus ciklushossz 60%-nak megfelelő ciklushosszal.

A HRT és BRScv paraméterek testhelyzettől függő változásait kutató vizsgálatban a betegek fekvő testhelyzetben tilt asztalon kerültek vizsgálatra. Külső pacemaker programozó segítségével a korábbi sinus ritmus ciklushosszuk 60%-nak megfelelő kapcsolási idővel kerültek kiváltásra egyszeres kamrai extrasystolek egymás után 5 alkalommal, amelyek között

legalább 60, sinus ritmusban töltött szív ciklus került kiváráásra. Ezt követően head up tilt pozícióban a vizsgálati stimuláció megismétlésre került.

Adatfeldolgozás

Zaj- és extrasystole-mentes regisztrátumokból számoltuk a vérnyomás és szívfrekvencia variabilitást és a cardiovagális baroreflex szenzitivitás markereit. A BRScv a "spontán szekvenciák" módszerével került meghatározásra. A vérnyomás és RR intervallumok között lineáris regressziós analízist végeztünk. A BRScv-t az RR intervallumok és a systoles vérnyomás hányadosából kalkuláltuk. Minden alkalommal meghatároztuk külön az up- és down szekvenciákat is. Legalább 3-3 spontán up és down szekvenciát követeltünk meg a korrekt átlag kiszámíthatósághoz.

A stent implantatio alatt meghatároztuk a leghosszabb RR pausát, amely alapján egy 3 sec-t meghaladó patológiás pausával jellemezhető alcsoportot (PP) képeztünk. Az ő adataikat hasonlítottuk össze a szignifikáns pausát nem produkáló betegekével. A systoles vérnyomásváltozást a kiindulási értékekkel vetettük össze.

A sympatikus baroreflex indexeket összehasonlító tanulmányban a szív ciklusokat RR intervallumként definiáltuk. Az közép artériás vérnyomást (MAP) hasonlítottuk össze a különböző tesztek alatt. A minimum MAP-t és a kiindulási értékhez képesti csökkenést (Δ MAP) határoztuk meg Valsalva manőver 3. fázisa és mesterséges paceléssel kiváltott NSVT után. A sympatikus BRS-t a MAP csökkenés és a visszatérési idő hányadosából számoltuk (mmHg/s). Az NSVT-t követő 15 ciklusból álló vérnyomás felvételből számoltuk ki a maximum meredekségét 5 konszekutív MAP változásból MAP turbulencia slope-ként (MAP_{TS}) jellemezve.

A BRS és a pacelt kamrai extrasystole által indukált HRT összefüggését vizsgáló munkánkban a turbulencia onset-t (TO) és a turbulencia slope-t (TS) vizsgáltuk. Az átlagos fekvő testhelyzeti és függőlegeshez közeli testhelyzetben rögzített TO és TS paramétereket határoztuk meg minden betegben.

EREDMÉNYEK

A carotis artéria stentelést kísérő hemodinamikai és reflex válaszok

3 sec-t elérő pausa 7 esetben volt (29%), 2 betegben syncope-val szövődve. Az átlagos pausa hossz 7.2 ± 3.0 sec volt (3.7-11.5 sec). A systoles vérnyomás csökkenés a PP csoportban 76 ± 27 mmHg, míg a pausamentes csoportban 34 ± 29 mmHg volt ($p < 0.003$). Az összes pathológiás pausa gyorsan és residualis tünetek nélkül szűnt meg.

A baroreflex sensitivitási indexet 12 esetben tudtuk meghatározni technikai okokból kifolyólag. A HRV és BRS indexek között nem volt szignifikáns különbség a két csoportban.

Rövid, pacelt VT-t és Valsalva manővert követő hemodinamikai és reflex válaszok

20 beteg (11 nő) kerülhetett technikai okokból a végső analízisbe (átlagéletkor 57 ± 17 év). A pacelt NSVT 5-6 ütésből állt, 184 ± 40 /min (120-270/min) frekvenciával. A Δ MAP szignifikánsan nagyobb volt NSVT, mint Valsalva manőver recovery fázisa után (37 ± 18 vs. 45 ± 17 mmHg, $p < 0.04$). A vérnyomás visszatérési idő is az NSVT után volt hosszabb (4.9 ± 3 vs. 6.2 ± 7 s, $P = NS$). Az SBR_{NSVT} szignifikánsan magasabb volt, mint az SBR_{vals} (12.5 ± 5 vs. 9.4 ± 7 mmHg/s, $p < 0.008$). A paraméterek szorosan korreláltak ($R = 0.86$, $p < 0.001$). Mind az SBR_{vals} , mind az SBR_{NSVT} szorosan korrelált a MAP_{TS} -el ($R = 0.77$, $p < 0.001$ és $R = 0.86$, $p < 0.001$).

A BRS_{cv} és a HRT paraméterek orthostaticus változásai

A tanulmányba 12 beteg került, átlagéletkoruk 61 ± 11 év volt. Technikai okokból 8 beteg került a végleges analízisre, akiknek az up-BRS és a TS értékei szorosan korreláltak mind fekvő, mind függőleges testhelyzetben ($R=0.94$, $P<0.001$ és $R=0.96$, $P<0.001$). Szoros kapcsolatot találtunk a down-BRS és TS értékek között is fekvő és függőleges pozícióban ($R=0.92$, $P<0.001$ és $R=0.94$, $P<0.001$). A TO és az up-BRS negatívan korrelált mind fekvő, mind függőleges testhelyzetben ($R=-0.5$ és $R=-0.66$), habár ez nem ért el statisztikai szignifikanciát. Hasonlóan nem szignifikáns negatív korrelációt találtunk a fekvő és a függőleges down-BRS és TO között ($R=-0.57$ és $R=-0.64$). A TS és a TO szignifikánsan és negatívan korrelált mind fekvő, mind tilt pozícióban ($R=-0.71$, $P=0.05$ és $R=-0.77$, $P=0.03$). A tilt pozíció a fekvő testhelyzethez képest szignifikáns RR intervallum rövidülést okozott. A systoles artériás nyomás változatlan maradt, a diastoles nyomás nem szignifikáns emelkedést mutatott. Mind az up- és down-BRS értékek szignifikáns csökkenést mutattak tilt pozícióban. Hasonló szignifikáns csökkenés volt látható a TS értékekben. Ellenkezőleg a TO értékek nem mutattak szignifikáns posturalis csökkenést.

ÖSSZEFOGLALÁS

Carotis artéria stenting alatti megfigyelések

A BRS indexek csökkenése tanulmányunkban a betegek korával lehetett összefüggésben. Ez a fordított összefüggés az autonóm markerek és az életkor között jól ismert jelenség. Kísérő betegségek, úgymint coronaria betegség, diabetes mellitus és hypertonia is hatással lehetnek a kapott adatainkra. Bizonyos gyakori ritmuszavarok technikai limitációját képezik a mérési módszerek, megakadályozva a szívfrekvencia variabilitás, és a baroreflex szenzitivitás megfelelő mérését a betegek egy részében. Ilyen a gyakori extrasystolia, vagy mint egy másik tanulmányunkban az intermittáló AV-block.

Következtetésként levonható, hogy a carotis artéria dilatatiohoz társuló hemodynamikai instabilitás átmeneti, benignus jelenség, amely nem megjósolható a betegek nyugalmi baroreflex markerei alapján. Idősebb, súlyos kísérő betegségekben szenvedő betegekben a szívfrekvencia variabilitás és a baroreflex markerek egyetemlegesen pathológiás és alacsony értékeket mutatnak.

Az artériás baroreflex szenzitivitás indexek

Tanulmányunk megerősítette, hogy a BRS indexek, amelyeket az artériás nyomás változásaiból Valsalva manővert (BRS_{vals}), illetve indukált VT-t (BRS_{vt}) követően számíthatóak, kölcsönösen összefüggésben vannak, és értékelhető formái a BRS_{sym}-nek.

Pacelt NSVT-t és Valsalva manővert követő vérnyomás visszatérésből számolt új sympatikus baroreflex index

Az artériás vérnyomás rendeződése Valsalva manővert és VT-indukált hypotensiot követően analóg jelenségek. Míg a Valsalva manőver alkalmas az általános populáció vizsgálatára, addig az SBR_{NSVT} alkalmas lehet a szív elektrofiziológiai vizsgálat kiegészítésére. A beültetett anti-aritmiás eszközzel élő betegek is vizsgálhatóak ezzel a módszerrel non-invazívan, az NSVT külső programozóval történő kiváltásával. Ily módon lehetővé válhat a sympatikus artériás baroreflex reguláció standardizált sorozat vizsgálata.

Testtartással összefüggő hatások a BRScv és HRT paraméterekre

A HRT paraméterek kedvezőtlen kimenetelt megjósoló képessége ismert. A HRT paramétereket azonban számos külső faktor erőteljesen befolyásolja (kor, kísérő betegségek, cirkadián ritmus). Tanulmányunk e tényezők sorát bővítette ki az orthostasis befolyásoló hatásának leírásával. A TS és BRScv orthostasisra történő párhuzamos változásai tovább erősítik ezek közös mechanizmusának meglétét. Tanulmányunkra alapozva a posturalis faktor is mindig számításba veendő, amikor TS-t kalkulálnak Holter EKG felvételekből, pl. külön analízis végzésével a fekvő illetve felegyenesedett testhelyzetben eltöltött napszakokra vonatkozólag.

Az RR intervallumok változása a vagus mediált folyamat. Számos tanulmány megerősítette a HRT baroreflex eredetét. Tanulmányunk további bizonyítékokkal támogatja ezt az elképzelést. Invazív procedúra helyett mi non-invazív módon, külső pacemaker programozóval végeztük a vizsgálatot. Eredményeink megerősítik, hogy ez a technika ésszerű és alkalmas módszer a HRT felmérésére idősebb betegekben is atrioventricularis vezetési zavar esetén.

SAJÁT EREDMÉNYEK és KLINIKAI KÖVETKEZTETÉSEK

- Megfigyeléseink kimutatták, hogy a BRS és a HRV értékek általánosan csökkentek az idős, arteriosclerotikus populációban, és nem teszik lehetővé a bradycardia előre jelzését carotis artéria stentelés kapcsán. Tanulmányunk megerősítette, hogy az intervencióhoz kapcsolódó átmeneti bradycardia általában benignus, ideiglenes pacemaker behelyezést nem igénylő jelenség. Ez a megállapítás segíthet megelőzni a felesleges kockázatok és költségek vállalását a procedúra kapcsán.

- A BRScv és a HRT indexek közötti szoros kapcsolat igazolása összhangban áll a korábbi tanulmányok eredményével. Ezt a kapcsolatot hangsúlyozza ezen indexek párhuzamos viselkedése orthostasis kapcsán. Ez utóbbi magyarázhatja a korábban dokumentált nappali-éjjeli különbségeket a Holter EKG felvételekből számított HRT paraméterekben. Az alvás-ébredés által okozott különbségeken túl a posturalis vagalis szívfrekvencia reguláció csökkenése is számításba veendő. Vizsgálatunkból azt a következtetést is levonhatjuk, hogy a HRT paraméterek sokkal megbízhatóbban felmérhetőek kontrollált laboratóriumi körülmények között. Eredményeink sugallják a külső programozó segítségével a korábban beültetett antiaritmiás eszköz által kiváltott indukált aritmiák felhasználhatóságát, mint az utánkövetéses vizsgálatok egy lehetséges eszközét bizonyos beteg populációkban.

- A pacelt NSVT által indukált vérnyomás csökkenést követő artériás nyomás helyreállítását vizsgáló tanulmányunk kimutatta, hogy ez a manőver eszközként szolgálhat a sympatikus baroreflex reguláció jellemzésére. Az indukált NSVT-ből származtatott indexek szorosan megfelelnek egy másik, validált sympatikus paraméternek, amely a Valsalva manővert követő vérnyomás válaszból kerül meghatározásra. Az ezeknek a technikák egymáshoz közeli természetének igazolásával jól alkalmazható módszerré tehetőek mind egészséges, mind beteg populációkban.

I.

II.

III.