View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

VIA MEDICA
PRACA ORYGINALNA
Folia Cardiol.
2002, tom 9, nr 5, 387–395
Copyright © 2002 Via Medica
ISSN 1507–4145

Porównanie spektralnych metod oceny wrażliwości baroreceptorów tętniczych i testu fenylefrynowego u chorych po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Grzegorz Raczak[1], Ludmiła Daniłowicz[1], Monika Figura-Chmielewska[1], Jacek Kubica[2], Małgorzata Szwoch[1] i Piotr Buda[1]

[1]II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku
[2]Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Comparison between spectral and phenylephrine techniques in post-myocardial infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction

Introduction: *The aim of this study is to assess if the results of baroreflex sensitivity drawn from spectral analysis of blood pressure and heart rate variability (index LF-BRS, HF-BRS and Robbe-BRS) are consistent with commonly acceptable phenylephrine test (Phe-BRS) in sufficient extent to use both compared methods interchangeably.*

Material and methods: *The research included 72 consecutive patients, in mean age 51 ± 8 years, after myocardial infarction (LVEF ≤ 40%), hospitalized to carry out control tests. Compatibility between compared results was evaluated using correlation analysis, comparing mean values, and Bland's and Altman's methods as well.*

Results: *The mean value of Phe-BRS amounted to 4,5 ± 3,4 ms/mm Hg in included patients' group. The mean values LF-BRS and HF-BRS were significantly higher than Phe-BRS, amounting 6.7 ± 5.3 ms/mm Hg ($p < 0.05$), 6.5 ± 4.9 ms/mm Hg ($p < 0.05$) respectively, Robbe-BRS ratio didn't differ significally from it, amounting 4.3 ± 4.1 ms/mm Hg. The linear correlation coefficients between Phe-BRS and LF-BRS, HF-BRS and Robbe-BRS were significant ($p < 0.05$) and amounted to 0.56; 0.52 and 0.58 respectively. The limits of agreement and the normalized limits of agreement of spectral methods compared to Phe-BRS amounted: from – 7.3 to 12.1 ms/mm Hg and from –104% to 192%; from –7 to 9.3 ms/mm Hg and from –140% to 198%; from –5.9 to 6.3 ms/mm Hg and from –160% to 148% respectively. It was additionally affirmed that Robbe-BRS value ≥ 8.8 ms/mm Hg allows to predict Phe-BRS result > 3 ms/mm Hg.*

Conclusions: *None of the used spectral methods (LF-BRS, HF-BRS and Robbe-BRS) can be used interchangeably with the phenylephrine test in estimation of baroreflex sensitivity in patients after myocardial infarction with reduced left ventricular ejection fraction. Robbe-BRS test results, which are the most similar to the Phe-BRS results, allows to reduce the number of people led to the phenylephrine tests. Robbe-BRS ratio ≥ 8.8 ms/mm Hg makes sure, on the*

Adres do korespondencji: Dr med. Grzegorz Raczak
II Klinika Chorób Serca IK AMG
ul. Prof. Z. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
Nadesłano: 9.09.2002 r. Przyjęto do druku: 4.10.2002 r.

high significance level ($p < 0.005$), that Phe-BRS value exceeds 3 ms/mmHg ($p < 0.005$), what means that a patient won't be qualified for the group of high risk of sudden cardiac death. The clinic value of Robbe-BRS value is limited by considerable percentage of non diagnostic results. (Folia Cardiol. 2002; 9: 387–395)

baroreflex sensitivity, phenylephrine test, spectral methods

Wstęp

Powszechnie wiadomo, że czynność autonomicznego układu nerwowego odgrywa istotną rolę w powstawaniu oraz przebiegu incydentów groźnych dla życia arytmii komorowych [1, 2]. Rola ta jest szczególnie duża u chorych po zawale serca. Dzieje się tak, ponieważ powstanie w sercu ogniska zawałowego powoduje regionalne uszkodzenie włókien nerwowych, prowadzące do nadwrażliwości odnerwionych komórek mięśniowych na działanie katecholamin [3]. Stan taki prowadzi do skrócenia ich refrakcji, zwiększenia dyspersji refrakcji, jak również do powstawania lokalnych zaburzeń przewodzenia śródkomorowego. Wszystkie te zmiany sprzyjają powstawaniu arytmii, rozwijających się w mechanizmie *reentry* [3–5]. Niezależnie od regionalnych zmian w czynności układu wegetatywnego, opisanych wyżej, zawał serca powoduje typowe wzmożenie napięcia całego układu współczulnego, zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w jej późniejszym przebiegu [5].

Testy wrażliwości baroreceptorów tętniczych (BRS, *baroreflex sensitivity*), oceniające stan równowagi współczulno-przywspółczulnej, uznawane są coraz powszechniej za obiecujące wskaźniki zagrożenia złośliwą arytmią komorową [6, 7]. Ponieważ jednak badania BRS wymagają dożylnego podawania fenylefryny — co ogranicza powszechne stosowanie testu — trwają poszukiwania innych, mniej inwazyjnych sposobów badania tego parametru.

Naturalną, prostą metodą oceny BRS jest próba Valsalvy. Zmiany ciśnienia tętniczego następujące w trakcie oraz bezpośrednio po wykonaniu natężonego wydechu przy zamkniętej głośni wywołują pośredniczone przez baroreceptory tętnicze zmiany częstości akcji serca, pozwalające ocenić ich sprawność. Doświadczenia większości autorów, w tym również własne, nie potwierdzają jednak wartości klinicznej tej metody [8, 9]. Wyniki uzyskiwane za jej pomocą znacznie różnią się od wyników testu fenylefrynowego, stanowiących punkt odniesienia. Wartość metody pogarsza dodatkowo fakt uzyskiwania znacznego odsetka wyników niediagnostycznych [9].

Innym sposobem badania BRS jest ocena spontanicznej zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego (SAP, *systolic arterial pressure*) i długości cyklu serca (HP, *heart period*). Jak wykazały wcześniejsze, także własne badania, analiza sekwencyjna uzyskanego zapisu nie może być stosowana zamiennie z testem fenylefrynowym [10, 11]. Analiza spektralna, dokonywana według różnorodnych algorytmów, jest mniej zbadana w tym zakresie [12].

Celem niniejszej pracy jest ocena spektralnych wskaźników BRS, przeprowadzona w grupie chorych z uszkodzoną funkcją skurczową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Powodem wyboru takiej właśnie grupy chorych był fakt, że obniżona LVEF poważnie obciąża rokowanie, skłaniając do dalszej diagnostyki w celu kwalifikacji chorych do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora. Z kolei w takiej właśnie grupie chorych, zwłaszcza ze współistniejącymi objawami niewydolności serca, odsetek wyników niediagnostycznych może być szczególnie wysoki [13].

Materiał i metody

Badaniami objęto kolejnych 72 chorych w wieku 40–75 lat (średnio 51 ± 8 lat), w tym 83% mężczyzn, po przebytym zawale serca, przyjętych do kliniki w celu przeprowadzenia badań kontrolnych. Warunkiem włączenia chorych do badań był wiek poniżej 75 rż., LVEF ≤ 40%, obecność rytmu zatokowego w zapisie EKG oraz stabilność hemodynamiczna i wieńcowa w okresie wykonywania badań, a także nieobecność obwodowej neuropatii, cukrzycy insulinozależnej, choroby węzła zatokowego oraz ektopii nadkomorowej lub komorowej przewyższającej 10% wszystkich pobudzeń. Badania zaakceptowała Niezależna Komisja Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badanie czynności autonomicznego układu nerwowego wykonywano w godzinach przedpołudniowych, u chorych w pozycji leżącej na plecach, z głową lekko uniesioną, według protokołu opisanego dokładnie w poprzednich, także polskojęzycznych publikacjach [11, 14]. Wszyscy chorzy byli badani przynajmniej 2 godziny po lekkim posiłku, powstrzymując się przez co najmniej 12 godzin od picia kawy i palenia tytoniu. Rejestrację elektrokardiogramu (EKG) wykonywano za pomocą Mingografu 720, natomiast nieinwazyjny zapis SAP uzy-

skiwano przy użyciu aparatu FINAPRES (*FINger Arterial PRESsure*) firmy Ohmeda. Mankiet do nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego metodą Penaza [15] zakładano na środkowy paliczek środkowego palca prawej dłoni. Otrzymane analogowe sygnały EKG i SAP były przetwarzane oraz synchronizowane za pomocą konwertera analogowo-cyfrowego z częstością próbkowania 250 Hz, a następnie przekazywane do komputera posiadającego oprogramowanie POLYAN, umożliwiające analizę BRS za pomocą wszystkich zaplanowanych metod [16]. Rozdzielczość dla sygnału częstości akcji serca równa 1 ms została osiągnięta przez użycie algorytmu interpolacji liniowej.

Po 15-minutowym okresie leżenia, przeznaczonym na stabilizację układu krążenia chorego, dokonywano rejestracji spontanicznej zmienności SAP i HP, trwającej przez 10 min. Uzyskany zapis umożliwiał obliczenie założonego zestawu wskaźników HRV i BRS. W drugiej części badania u wszystkich chorych wykonywano test fenylefrynowy.

Spektralne wskaźniki BRS

Oceniając BRS za pomocą analizy spektralnej spontanicznej zmienności SAP i HP, wybierano do analizy fragment stacjonarnego zapisu o czasie trwania nie krótszym niż 240 s. Wartości poszczególnych spektralnych wskaźników BRS były oceniane w sposób automatyczny, bez możliwości subiektywnego wpływu na uzyskany wynik, z wykorzystaniem algorytmów zaproponowanych przez Paganiego i wsp. [17] (wskaźniki LF-BRS i HF-BRS) oraz Robbego i wsp. [18] (wskaźnik Robbe-BRS).

HF-BRS: obliczano metodą autoregresji i spektralnej dekompozycji jako pierwiastek kwadratowy z ilorazu mocy widma zmienności długości cyklu serca i mocy widma skurczowego ciśnienia tętniczego, w zakresie częstotliwości 0,15–0,45 Hz przy koherencji ≥ 0,5.

LF-BRS: wyliczano podobnie jak HF-BRS, z tą różnicą, że dokonywano tego w zakresie częstotliwości 0,04–0,15Hz.

Robbe-BRS: wartość wskaźnika obliczano za pomocą algorytmu Blackmana-Tukeya. Wartość modułu funkcji przejścia w zakresie częstotliwości 0,04–0,15 Hz obliczano z uwzględnieniem punktów SAP i HP, które wykazywały koherencję ≥ 0,5. Zgodność wyników Phe-BRS, LF-BRS, HF-BRS oraz Robbe-BRS oceniano, porównując średnie, a także za pomocą analizy korelacji (współczynnik korelacji liniowej Pearsona) i metod opisanych przez Blanda-Altmana [19].

Wyniki

Charakterystykę kliniczną badanych osób przedstawiono w tabeli 1. Diagnostyczne wyniki wszystkich użytych testów uzyskano u 44 spośród 72 badanych pacjentów z LVEF ≤ 40%. W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania niediagno-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna 72 chorych po zawale serca włączonych do badań

Table 1. Baseline clinical characteristics of 72 post-myocardial infarction patients enrolled to the study

n	72
Wiek (lata)	51 ± 8
Mężczyźni	83%
Czas od zawału serca (miesiące)	34
Lokalizacja zawału	
ściana przednia	68%
ściana dolna	35%
inna lokalizacja	35%
Leczenie streptokinazą	54%
LVEF	31 ± 7%
Przyjmowane leki	
β-adrenolityki	35%
inhibitory konwertazy angiotensyny	49%
blokery kanałów wapniowych	15%
nitraty	63%
digoksyna	8%
Spoczynkowa HP [ms]	812 ± 124
Spoczynkowe SAP [mm Hg]	112 ± 21

Dane przedstawiono jako wartość średnią ± odchylenie standardowe lub jako odsetek całości badanej grupy; HP — długość cyklu serca; SAP — skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela 2. Liczba niediagnostycznych testów BRS, otrzymana za pomocą każdej z użytych metod w grupie 72 osób włączonych do badań

Table 2. The number of nondiagnostic BRS measurements obtained with each of used methods in the group of 72 included patients

Phe-BRS	4 (6%)
Robbe-BRS	**27 (38%)**
LF-BRS	11 (15%)
HF-BRS	14 (19%)
ND test	**28 (39%)**

ND test — liczba chorych, u których przynajmniej jeden z testów był niediagnostyczny

stycznych testów uzyskanych za pomocą poszczególnych metod użytych do oceny BRS. Odsetek takich wyników był najniższy (6%) w przypadku Phe-BRS, a najwyższy (38%) — w odniesieniu do Robbe-BRS. Powodem uzyskania niediagnostycznych wyników testu Phe-BRS u 4 osób była niemożność osiągnięcia oczekiwanego wzrostu SAP (3 osoby) oraz brak znamiennej korelacji między zmianami SAP i HP, przy wartości BRS > 1,5 ms/mm Hg (1 osoba). Przyczyną niediagnostycznych wyników testów spektralnych Robbe-BRS, LF-BRS i HF-BRS była najczęściej niewystarczająca koherencja między sygnałami SAP a HP, rzadziej były to trudności ze znalezieniem odpowiednio długiego, wolnego od artefaktów, stacjonarnego fragmentu zapisu SAP i HP. Stwierdzono również tendencję do występowania kilku wyników niediagnostycznych u tych samych chorych. Niediagnostyczny wynik przynajmniej jednego testu występował u 28/72 chorych, co stanowi 39%. Wszystkie takie osoby pomijano przy ocenie zgodności wyników nieinwazyjnych testów z wynikami testu fenylefrynowego.

Wartości średnie BRS i odchylenia standardowe oraz wartości maksymalne i minimalne uzyskane za pomocą poszczególnych metod w badanej grupie złożonej z 44 osób przedstawiono w tabeli 3. Stwierdzono istotne różnice ($p < 0,05$) między LF-BRS i HF-BRS a wynikiem testu fenylefrynowego, nie obserwując takiego zjawiska w odniesieniu do Robbe-BRS, którego wartość średnia, była zbliżona do wyniku testu fenylefrynowego (Phe-BRS) najbardziej ze wszystkich badanych parametrów.

Badając korelacje między wartościami Phe-BRS a LF-BRS, HF-BRS oraz Robbe-BRS, stwierdzono, że są one znamienne, natomiast współczynniki korelacji liniowej Pearsona zbliżone do siebie we wszystkich badaniach, mieszcząc się w granicach 0,52–0,58.

Niezależnie od tego, rozbieżności między wynikami BRS uzyskiwanymi u tej samej osoby za pomocą poszczególnych testów były znaczne. Wyrazem tego zróżnicowania jest obecność szerokich zakresów zgodności oraz znormalizowanych zakresów zgodności porównywanych metod. Otrzymane w tym zakresie dane przedstawiono w tabeli 4. Wynika z nich, że uzyskane wartości wszystkich spektralnych wskaźników mogą — niezależnie od zbliżonych do wyników testu fenylefrynowego wartości średnich — znacznie się różnić między sobą w zakresie pojedynczych wyników uzyskanych u poszczególnych osób. Różnice te, najniższe dla Phe-BRS i Robbe-BRS, mogą osiągać wartości równe około 6 ms/mm Hg, przekraczając niekiedy wielkość samego mierzonego parametru.

Poszukując praktycznego zastosowania spektralnych wskaźników BRS, dokonano oceny warto-

Tabela 3. Wartości BRS uzyskane za pomocą testu fenylefrynowego i metod spektralnych w badanej grupie osób po zawale serca z LVEF ≤ 40%

Table 3. The value of BRS obtained with phenylephrine test and spectral methods in examined group of patients with LVEF ≤ 40%

Phe-BRS [ms/mm Hg]	**LF-BRS** [ms/mm Hg]	**HF-BRS** [ms/mm Hg]	**Robbe-BRS** [ms/mm Hg]
4,5 ± 3,4	6,7 ± 5,3	6,5 ± 4,9	4,3 ± 4,1
(od –1,7 do 12,9)	(0,6–29,8)	(0,7–23,7)	(0,5–15,1)

Wyniki przedstawiono w postaci: wartość średnia ± odchylenie standardowe, w nawiasach umieszczono wartości maksymalne i minimalne danego parametru

Tabela 4. Porównanie wyników BRS uzyskanych za pomocą metod spektralnych względem testu fenylefrynowego w badanej grupie chorych

Table 4. Comparison of the of BRS values obtained with spectral methods to phenylephrine test results in examined patients

Parametr	**Współczynnik korelacji liniowej Pearsona**	**Błąd systematyczny**	**p**	**Zakres zgodności porównywanych metod [ms/mm Hg]**	**Znormalizowany błąd systematyczny**	**Znormalizowany zakres zgodności porównywanych metod**
LF-BRS	0,56	2,2	0,006	–7,3 do 12,1	42	–104% do 192%
HF-BRS	0,52	2,0	0,011	–7,0 do 9,3	38	–140% do 198%
Robbe-BRS	0,58	–0,1	0,753	–5,9 do 6,3	-5	–160% do 148%

ści Robbe-BRS w przewidywaniu prawidłowych (Phe-BRS > 3 ms/mm Hg) wyników testu fenylefrynowego. Spośród wszystkich ocenianych parametrów wybrano ten właśnie wskaźnik, ponieważ jego wartości były najbardziej zbliżone do wyników Phe-BRS. Wykazanie takiej cechy w odniesieniu do nieinwazyjnej metody wskazywałoby na możliwość ograniczania liczby osób kierowanych na bardziej inwazyjny test fenylefrynowy. Oceniając wartość prognostyczną wyniku ujemnego Robbe-BRS, przy wzrastającej skokowo o 1 ms/mm Hg wielkości granicznej, oddzielającej wyniki uznane za prawidłowe od nieprawidłowych, stwierdzono, że uzyskanie wyniku tego wskaźnika równego 8,8 ms/mm Hg lub wyższego dało prawdopodobieństwo równe 100%, iż wynik Phe-BRS będzie wyższy o 3 ms/mm Hg. Wyznaczoną wartość graniczną Robbe-BRS zaakceptowano przy wysokim poziomie istotności ($p < 0,005$). Niestety przy tak wysokiej wartości granicznej tego wskaźnika odsetek wyników fałszywie dodatnich okazał się wysoki, na co wskazuje niska swoistość nieprawidłowego wyniku ocenianego testu. Tabela 5 przedstawia obliczone wskaźniki czułości, swoistości oraz wartości prognostyczne wyniku dodatniego i ujemnego dla poszczególnych wielkości progowych Robbe-BRS.

Dyskusja

Przeprowadzone badania wykazały, że żadnej z użytych metod spektralnych nie można stosować zamiennie z testem fenylefrynowym. Powodem tego są szerokie zakresy zgodności porównywanych technik, wskazujące na występowanie znacznych — przekraczających często wielkość mierzonego parametru — różnic między wielkościami badanych wskaźników BRS stwierdzanych u poszczególnych osób.

Spostrzeżenia te są zgodne z danymi przedstawianymi przez innych autorów badających ten sam problem zarówno u osób z prawidłową [10, 12], jak i z uszkodzoną funkcją lewej komory serca [12, 13]. Są też one podobne do tych, które uzyskano, porównując z testem fenylefrynowym wskaźniki sekwencyjne [10], jak również wyniki próby Valsalvy [9].

Przyczyny braku zgodności uzyskanych wyników

Różnice fizjologiczne. Przebieg reakcji zachodzących w czasie testu fenylefrynowego różni się znacznie od tych, jakie obserwujemy podczas spontanicznych zmian SAP i HP, gdy ocenia się spektralne wskaźniki BRS. Szybkie podanie dożylne fenylefryny powoduje znaczny (15–40 mm Hg) wzrost SAP, którego skutkiem jest gwałtownie postępujące, odpowiednie wydłużenie cyklu serca [7]. Ponieważ bodziec dla baroreceptorów tętniczych pochodzi z zewnątrz, jego siła jest duża i nie podlega on zwrotnemu wpływowi czynników homeostatycznych, toteż przyjmuje się, z pewnym uproszczeniem, że obserwowana reakcja zachodzi w mechanizmie „pętli otwartej", odzwierciedlając maksymalną zdolność nerwu błędnego do reagowania odruchowego [20].

W odróżnieniu od testu fenylefrynowego, spektralne wskaźniki BRS, którymi posłużono się w niniejszej pracy, badają, pośredniczoną przez BRS, reaktywność nerwu błędnego na niewielkie, kilkumilimetrowe zmiany ciśnienia tętniczego, następujące w fizjologicznych warunkach ustalonej równowagi współczulno-przywspółczulnej [17, 18]. Obserwowane w takim przypadku zmiany SAP i HP są wzajemnie zależne, podlegają też innym mechanizmom regulującym, w związku z czym uważa się, że reakcja zachodzi w mechanizmie „pętli zamkniętej". Wydaje się, że opisane odmienności mogą być

Tabela 5. Wartości prognostyczne Robbe-BRS w przewidywaniu wyniku Phe-BRS > 3 ms/mm Hg, w zależności od jego przyjętej wielkości granicznej

Table 5. Diagnostic value of Robbe-BRS in prediction of Phe-BRS >3 depending on its cutt-off accepted value

Robbe-BRS [ms/mm Hg]	Czułość	Swoistość	PPPV	NPPV	p
2,8	75%	85%	72%	87%	< 0,001
3,8	88%	82%	66%	92%	< 0,001
4,8	89%	73%	56%	94%	< 0,001
5,8	89%	62%	50%	94%	< 0,001
6,8	97%	54%	46%	97%	< 0,001
7,8	97%	48%	42%	97%	< 0,001
8,8	100%	42%	41%	100%	0,005

Robbe-BRS — przyjęta wartość graniczna testu, PPPV — wartość prognostyczna wyniku dodatniego, NPPV — wartość prognostyczna wyniku ujemnego

jedną z przyczyn różnic stwierdzonych między wynikami testu fenylefrynowego oraz rezultatami innych badań [20].

Specyfika metod spektralnych oceny BRS. Metody spektralne badają BRS poprzez ocenę mocy widma SAP i HP w zakresach częstotliwości 0,04––0,15 Hz (LF-BRS), 0,15–0,4 Hz (HF-BRS) [10, 12]. Taka wybiórcza ocena BRS, dokonywana w ograniczonych zakresach częstotliwości, opiera się na regularnych oscylacjach stwierdzanych w sygnałach SAP, które poprzez BRS wywołują podobne oscylacje HP. Przyjęty model pomija inne rodzaje fluktuacji ukryte w pełnym zakresie zmienności rejestrowanych sygnałów [20, 21]. Oceniając uzyskane w ten sposób rezultaty, należy również uwzględnić wpływ różnych czynników, mogących wywierać dodatkowy wpływ na uzyskany wynik w zależności od pasma, w którym dokonujemy oceny BRS. Szczególnie silnie jest to wyrażone w zakresie częstotliwości HF, gdzie oprócz oddziaływania nerwu błędnego, dominujący wpływ na moc widma posiadają oscylacje związane z aktywnością oddechową badanej osoby. Dowodem na to może być utrzymywanie się części mocy widma w pasmie HF, stwierdzane u chorego z sercem odnerwionym w wyniku jego przeszczepu, jak również po wykonaniu blokady farmakologicznej układu przywspółczulnego [10, 22].

Do czynników mogących wywierać dodatkowy wpływ na moc widma SAP i HP w pasmie LF zalicza się termoregulację oraz zaburzenia oddechowe, na przykład typu Cheyne-Stokesa, które często występują u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [23]. Zakładana przez wielu autorów, obecność większych zakłóceń w pasmie HF niż w LF może być powodem różnicy pomiędzy wynikami HF-BRS i LF-BRS, jak również między nimi a Phe-BRS. Wyniki badań uzyskane przez poszczególnych autorów nie potwierdzają jednak zawyżania wartości HF-BRS w stosunku do LF-BRS w sposób jednoznaczny. Pitzalis i wsp. [24] stwierdzają w badanej grupie 32 chorych po zawale serca wyższe wartości HF-BRS w porównaniu z LF-BRS (odpowiednio 14,1 ± 12 ms/mm Hg i 11,0 ± 7,0 ms/ /mm Hg), natomiast wyniki Maestri i wsp. [12], jak również dane przedstawione w niniejszej pracy, nie potwierdzają tych doniesień.

Przedstawiony wcześniej model matematyczny pętli zamkniętej, opisany przez Paganiego i wsp. [17, 25], pozwala obliczyć wartość klasycznych wskaźników LF-BRS i HF-BRS, opierając się na dwóch założeniach. Pierwsze z nich mówi, że wszystkie zakłócenia przedostają się do systemu pętli zamkniętej na poziomie SAP, natomiast wielkość zakłóceń na poziomie odstępów HP jest bliska 0. Oznacza to, że wszystkie obserwowane zmiany częstości akcji serca mają być skutkiem zmian ciśnienia krwi, pośredniczonym przez baroreceptory tętnicze, natomiast bezpośredni wpływ na węzeł zatokowy takich czynników, jak zmiany napięcia niskociśnieniowych baroreceptorów sercowo-płucnych, chemoreceptorów, centralnego układu nerwowego czy też działanie hormonów, jest nieistotny. Natomiast drugie założenie przyjmuje, że moc widma SAP i HP w pasmach częstotliwości LF i HF wynika wyłącznie z cyklicznych oscylacji tych sygnałów, umożliwiających obliczanie wartości wskaźnika BRS jako pierwiastka kwadratowego z ilorazu zależnych składników HP i SAP. Obydwa te założenia są słuszne tylko w części, ponieważ nie wszystkie obserwowane zmiany HP są skutkiem modulacji naprężenia baroreceptorów tętniczych, wywołanej przez zmiany SAP (ok. 30% zmienności HP ma charakter pozabaroreceptorowy) [26]. Ponadto, nie wszystkie oscylacje wpływające na moc widma mają charakter cykliczny [10, 27]. Fakt ten może stanowić źródło błędów pomiaru.

Metoda badania BRS opisana przez Robbego i wsp. [18], wykorzystująca inny algorytm oceny tego parametru niż poprzednia, polega na ocenie modułu funkcji przejścia pomiędzy sygnałami SAP i HP.

Różnice wynikające z błędu pomiaru albo subiektywizmu badacza. Osobną grupę czynników, mogących wywierać wpływ na uzyskane wyniki, są problemy techniczne zależne od zastosowanej metodyki badania BRS.

Dla testu fenylefrynowego będzie to dążenie do właściwego wzrostu ciśnienia tętniczego (15–40 mm Hg), przestrzeganie czasu i równomierności podawania leku, jak również wyboru właściwego fragmentu krzywych SAP i częstości akcji serca do analizy. Zbyt duży wzrost SAP może fałszować wynik pomiaru, ponieważ zależność mierzonych parametrów jest liniowa tylko w ograniczonym zakresie zmian ciśnienia tętniczego [7, 20]. Zmienne tempo podawania fenylefryny może powodować uzyskiwanie różnej dynamiki przyrostu SAP, co nie jest obojętne dla uzyskanego wyniku BRS [7, 20]. Subiektywizm osoby wykonującej testy również należy brać pod uwagę przy ocenie uzyskanych wyników, aczkolwiek przestrzeganie ustalonego protokołu badania pozwala zmniejszyć jego wpływ w znacznym stopniu. Jednym ze sposobów jego ograniczania jest, w przypadku uzyskania zapisu niejednoznacznego, sprawdzanie kilku fragmentów krzywych zmian SAP i HP następujących po podaniu pojedynczego bolusa fenylefryny. Ocena ewentualnych rozbieżności cząstkowych wyników BRS, w porównaniu z innymi zapisami otrzymanymi u badanej osoby

w trakcie kolejnych powtórzeń podawania leku, ułatwia znalezienie wspólnego mianownika oraz ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.

Dla metod spektralnych przyczyną błędu oceny BRS może być obecność długoczasowych trendów lub też innych czynników powodujących brak stacjonarności układu. Może to być także niska wartość ilorazu wielkości rejestrowanego sygnału do szumu, oceniana w określonym zakresie częstotliwości. Na wielkość wyniku, przy zastosowaniu metody autoregresji, może dodatkowo wpływać dokonany wybór rozdzielczości metody, co jest szczególnie ważne przy rozdziale granicznych skupień mocy widma [28].

Problem wyników niediagnostycznych BRS. Oceniając wartość kliniczną różnych wskaźników zagrożenia nagłą śmiercią sercową, trudno jest znaleźć takie, które byłyby możliwe do określenia u wszystkich badanych osób. Odsetek wyników niediagnostycznych zależy od rodzaju użytego parametru, jak również od typu badanej populacji. Przy ocenie BRS szczególnie znaczny odsetek wyników niediagnostycznych napotyka się przy zastosowaniu próby Valsavy [9, 29], zwłaszcza u chorych z obniżoną LVEF. Tak znaczna liczba wyników nienadających się do interpretacji poważnie obniża wartość metody. Odsetek niediagnostycznych wyników BRS, uzyskanych za pomocą metod spektralnych, jest różnie oceniany przez poszczególnych autorów, ponieważ wynosi 6–31% u osób z prawidłową LVEF [10, 12] oraz 17–55% u chorych ze znacznie uszkodzoną lewą komorą serca [12, 13]. Porównywanie liczby niediagnostycznych wyników, uzyskanych przez wymienionych wyżej autorów, jest utrudnione z uwagi na odmienność stosowanych przez nich wskaźników BRS, niemniej przedstawione dane pozwalają zorientować się w skali problemu. W niniejszej pracy wskaźnik Robbego, dający wyniki najbardziej zbliżone do Phe-BRS, był niediagnostyczny u 38% chorych, pozostałe wskaźniki nieco rzadziej nie nadawały się do oceny. Powodem odrzucenia tak znacznej części danych Robbe-BRS było stwierdzenie w badanym pasmie LF koherencji między sygnałami SAP i HP niższej niż 0,5.

Wnioski

Żadna z użytych metod spektralnych (LF-BRS, HF-BRS, jak również Robbe-BRS) nie może być używana zamiennie z testem fenylefrynowym w ocenie BRS u chorych po zawale serca z obniżoną LVEF. Badanie Robbe-BRS, którego wartości są najbardziej zbliżone do wyników Phe-BRS, pozwala ograniczyć liczbę osób kierowanych na test fenylefrynowy. Stwierdzenie wartości Robbe-BRS ≥ 8,8 ms/mm Hg daje przy wysokim poziomie istotności ($p < 0,005$) pewność, że wynik Phe-BRS osiągnie wartość wyższą niż 3 ms/mm Hg ($p < 0,005$), to znaczy nie będzie kwalifikował chorego do grupy osób zagrożonych nagłą śmiercią sercową. Przydatność kliniczna wskaźnika Robbe-BRS jest ograniczona poprzez znaczny odsetek wyników niediagnostycznych.

Streszczenie

Porównanie różnych metod oceny BRS

Wstęp: *Celem pracy jest zbadanie, czy wyniki wrażliwości baroreceptorów tętniczych (BRS), uzyskane za pomocą spektralnej analizy spontanicznej zmienności ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca (wskaźniki LF-BRS, HF-BRS oraz Robbe-BRS), są zgodne z wynikami powszechnie akceptowanego testu fenylefrynowego (Phe-BRS) w stopniu wystarczającym, aby porównywane metody można było stosować w sposób zamienny.*

Materiał i metody: *Badaniami objęto 72 kolejnych chorych, w średnim wieku 51 ± 8 lat, po przebytym zawale serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≤ 40%), przyjętych do kliniki w celu przeprowadzenia badań kontrolnych. Zgodność między porównywanymi wynikami oceniano za pomocą analizy korelacji, porównania średnich, jak również metod opisanych przez Blanda i Altmana.*

Wyniki: *Wartość średnia Phe-BRS wyniosła w badanej grupie chorych 4,5 ± 3,4 ms/mm Hg. Wartości średnie LF-BRS i HF-BRS były znamiennie wyższe niż Phe-BRS, wynosząc odpowiednio 6,7 ± 5,3 ms/mm Hg ($p < 0,05$), 6,5 ± 4,9 ms/mm Hg ($p < 0,05$), natomiast wielkość wskaźnika Robbe-BRS nie różniła się istotnie od Phe-BRS, wynosząc 4,3 ± 4,1 ms/mm Hg. Współczynniki korelacji liniowej między Phe-BRS a LF-BRS, HF-BRS i Robbe-BRS były*

znamienne (p < 0,05) i wynosiły odpowiednio 0,56, 0,52 i 0,58. Zakresy zgodności i znormalizowane zakresy zgodności ocenianych metod w porównaniu z Phe-BRS wynosiły odpowiednio: od –7,3 do 12,1 ms/mm Hg i od –104% do 192%; od –7 do 9,3 ms/mm Hg i od –140% do 198%; oraz od –5,9 do 6,3 ms/mm Hg i od –160% do 148%. Ponadto stwierdzono, że uzyskanie wartości Robbe-BRS ≥ 8,8 ms/mm Hg pozwala przewidzieć wynik Phe-BRS >3 ms/mm Hg.

Wnioski: *Żadna z użytych metod spektralnych (LF-BRS, HF-BRS, jak również Robbe-BRS) nie może być używana zamiennie z testem fenylefrynowym w ocenie BRS u chorych po zawale serca z obniżoną LVEF. Badanie Robbe-BRS, którego wartości są najbardziej zbliżone do wyników Phe-BRS pozwala ograniczyć liczbę osób kierowanych na test fenylefrynowy. Stwierdzenie wartości Robbe-BRS ≥ 8,8 ms/mm Hg daje, przy wysokim poziomie istotności (p < 0,005), pewność, że wynik Phe-BRS osiągnie wartość wyższą niż 3 ms/mm Hg (p < 0,005), tj. nie będzie kwalifikował chorego do grupy osób zagrożonych nagłą śmiercią sercową. Przydatność kliniczna wskaźnika Robbe-BRS jest ograniczona poprzez znaczny odsetek wyników niediagnostycznych.* (Folia Cardiol. 2002; 9: 387–395)

wrażliwość baroreceptorów tętniczych, test fenylefrynowy, metody spektralne

Piśmiennictwo

1. La Rovere M.T., Bigger Jr J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998; 351: 478–484.
2. Schwartz P.J., Vanoli E., Stramba-Badiale M., De Ferrari G.M., Billman G.E., Foreman R.D. Autonomic mechanisms and sudden death. Circulation 1988; 78: 969–979.
3. Engelstein E.D., Zipes D.P. Sudden cardiac death. W: Alexander R.W., Schlant R.C., Fustwer V. red. The heart, arteries and veins. Mc Graw-Hill, New York 1998; 1081–1112.
4. Zipes D.P., Wellens H.J.J. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98: 2334–2351.
5. Eckberg D.L., Sleight P. Dysrhythmias. W: Eckberg D.L., Sleight P. red. Human baroreflexes in health and disease. Clarendon Press, Oxford 1992; 367–398.
6. Farrell T.G., Paul V., Cripps T.R. i wsp. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 945–952.
7. Eckberg D.L., Sleight P. Selective methods. W: Eckberg D.L., Sleight P. red. Human baroreflexes in health and disease. Clarendon Press, Oxford 1992; 78–119.
8. Smith S.A., Stallard T.J., Salih M.M., Littler W.A. Can sinoaortic baroreceptor heart rate reflex sensitivity be determined from phase IV of the Valsalva manoeuvre? Cardiovasc. Res. 1987; 21: 422–427
9. Raczak G., la Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., Swiatecka G. Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved andimpaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. Clin. Sci. Colch. 2001; 100: 33–417.
10. Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Passantino A. i wsp. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. Circulation 1998; 97: 1362–1367.
11. Raczak G., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Metoda sekwencyjna i test fenylefrynowy w ocenie wrażliwości baroreceptorów tętniczych u chorych po zawale serca. Folia Cardiol. 1999; 6: 263–268.
12. Maestri R., Pinna G.D., Mortara A., La Rovere M.T., Tavazzi L. Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 344–335.
13. Colombo R., Mazzuero G., Spinatonda G. i wsp. Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. Clin. Sci. Colch. 1999; 97: 503–513.
14. Raczak G. Zastosowanie testów wrażliwości baroreceptorów tętniczych w kardiologii. Kardiol. Pol. 1999; 51: 429–439.
15. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering. Dresden, 1973; 104.

16. Maestri R., Pinna G.D. POLYAN: a computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. Comput. Methods Programs Biomed. 1998; 56: 37–48.
17. Pagani M., Somers V., Furlan R. i wsp. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. Hypertens. 1988; 12: 600––610.
18. Robbe H.W.J., Mulder L.J.M., Ruddel H., Langewitz W.A., Veldman J.B.P., Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. Hypertens. 1987; 10: 538–543
19. Bland M.J., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 8: 307.
20. La Rovere M.T., Pinna G.D., Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. W: Malik M. red. Clinical guide to cardiac autonomic tests. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998; 257–281.
21. Parati G., Di Rienzo M., Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the the cardiovascular laboratory to daily life. J. Hypertens. 2000; 18: 7–19.
22. Bernardi L., Keller F., Sanders M. i wsp. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. J. Appl. Physiol. 1989; 67: 1447–1455.
23. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. Circulation 1997; 18: 96, 3450–3458.
24. Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Passantino A. i wsp. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. Circulation 1998; 97: 1362–1367.
25. Lucini D., Pozzi A., De-Bernardi F., Pizzinelli P., Pagani M., Malliani A. A noninvasive assessment of the gain in baroceptor control of the heart rate in man. Cardiol. 1992; 37: 729–737.
26. Hughson R.L., Quintin L., Annat G., Yamamoto Y., Gharib C. Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans. Clin Physiol. 1993; 13: 663–676.
27. Di-Rienzo M., Parati G., Castiglioni P. i wsp. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. Am. J. Physiol. 1991; 261: H1811–1818.
28. Pinna G.D., Maestri R., Di Cesare A. Application of time series spectral analysis theory: analysis of cardiovascular variability signals. Med. Biol. Eng. Comput. 1996; 34: 142–148.
29. Airaksinen K.E., Hartikainen J.E., Niemela M.J., Huikuri H.V., Mussalo H.M., Tahvanainen K.U.O. Valsalva manoeuvre in the assessment of baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease. Eur. Heart J. 1993; 14: 1519–1523.