

Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego związanej z odruchową regulacją układu sercowo-naczyniowego i oddychania

Assessment of the functioning of autonomic nervous system in the context of cardiorespiratory reflex control

Agnieszka Rydlewska¹, Beata Ponikowska², Ludmiła Borodulin-Nadzieja², Waldemar Banasiak¹,
Ewa A. Jankowska^{1, 3, 4}, Piotr Ponikowski^{1, 3}

¹Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

²Zakład Fizjologii, Akademia Medyczna, Wrocław

³Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

⁴Zakład Antropologii, Polska Akademia Nauk, Wrocław

Abstract

Derangements within autonomic nervous system take part in the natural history of cardiovascular disease. Current paper presents three categories of methods measuring autonomic status: direct methods (e.g. laboratory tests measuring circulating catecholamine levels or based on isotopes, microneurography), indirect methods applied at rest (e.g. analysis of heart rate variability, spectral and sequence methods of arterial baroreflex sensitivity assessment) and indirect methods, associated with the exposure to physiological stimuli (e.g. Ewing's battery, central and peripheral chemoreceptor sensitivity assessment, invasive methods of arterial baroreflex sensitivity assessment). This review provides an insight into the physiology of reflex regulatory mechanisms within cardiorespiratory system, including their complex and unstable nature.

Key words: reflex control, circulatory system, respiratory system, autonomic nervous system

Kardiol Pol 2010; 68, 8: 951–957

WSTĘP

Dysfunkcja w zakresie autonomicznego układu nerwowego (AUN) jest elementem historii naturalnej wielu schorzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienności serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca) [1–5] i zaburzeń metabolicznych (cukrzyca, otyłość, zespół metaboliczny) [6, 7]. Badania mechanizmów regulacji odruchowych w układzie sercowo-naczyniowym i oddechowym, w tym modele eksperymentalne umożliwiające bezpośrednią rejestrację aktywności autonomicznej w strukturach obwodowych i centralnych, rozwijają się szczególnie intensywnie. Niestety przydatność kliniczna takich metod nadal jest

ograniczona [8], ponieważ złożona struktura i liczne powiązania czynnościowe czynią AUN wyjątkowo trudnym przedmiotem badawczym.

STRUKTURY I FUNKCJONOWANIE AUN W ODRUCHOWEJ REGULACJI KRĄŻENIA I ODDYCHANIA

Homeostaza organizmu zależy od sprawnego funkcjonowania mechanizmów regulacyjnych w obrębie układów sercowo-naczyniowego i oddechowego, co odbywa się z udziałem AUN. Istotą takiej regulacji jest dostosowywanie częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, a także parametrów oddechowych

Address for correspondence:

mgr Agnieszka Rydlewska, Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław, e-mail: rydlerek@wp.pl

Received: 19.01.2010

Accepted: 20.01.2010

Tabela 1. Klasyfikacja metod oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego w kontekście odruchowej regulacji w obrębie układów: sercowo-naczyniowego i oddychania

BEZPOŚREDNIE	POŚREDNIE	
	W spoczynku	W odpowiedzi na bodziec
Pomiary stężeń amin katecholowych	Analiza HRV Analiza BPV	„Bateria” Ewinga Ocena wrażliwości chemoreceptorów
Metody izotopowe	Metoda sekwencyjna w ocenie BRS	Inwazyjne metody oceny BRS
Mikroneurografia	Metoda spektralna w ocenie BRS	Kontrolowane oddychanie w ocenie BRS

do zmieniających się warunków fizjologicznych i patofizjologicznych. Zachodzi to odruchowo, najczęściej za pośrednictwem sprzężeń zwrotnych ujemnych, z udziałem ośrodkowych i obwodowych struktur AUN. Receptory stanowiące elementy opisywanych łuków odruchowych mają charakter mechano- (np. baroreceptory tętnicze wrażliwe na rozciąganie) lub metaboreceptorów (np. chemoreceptory wrażliwe na zmiany prężności gazów oddechowych i pH) [9–11].

Część współczulna. Pod względem anatomicznym i funkcjonalnym punktem wspólnym wszystkich dróg odruchowych związanych z pobudzaniem układu współczulnego jest obszar przedni brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*), gdzie są zlokalizowane neurony przedwspółczulne pobudzające w sposób toniczny współczulne neurony przedwojowe w istocie szarej rdzenia kręgowego (segmenty Th₁–Th₁₂ i L₁–L₃) [9–11]. Neurony współczulne wraz z przywspółczulnymi neuronami przedwojowymi (S₂–S₃) i neuronami sercowymi w obrębie nerwu błędnego stanowią wspólną końcową drogę współczulno-przywspółczulną, za pośrednictwem której mózg moduluje czynność układu sercowo-naczyniowego [10] lub oddechowego (przekazywanie za pośrednictwem motoneuronów oddechowych w jądrze nerwu błędnego) [12, 13]. Neurony obszaru RVLM wykazują aktywność spontaniczną i są uznawane za swoisty rozrusznik generujący rytmiczne (toniczne) pobudzenie układu współczulnego [9]. Pobudzenie następuje na drodze odruchowej, w której uczestniczą chemoreceptory tętnicze, receptory metaboliczne (ergoreceptory aktywne w czasie pracy mięśni) oraz nocyceptory [10].

Część przywspółczulna. Obszar tylny brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (CVLM, *caudal ventrolateral medulla*; położony bezpośrednio za RVLM) hamuje czynność RVLM za pośrednictwem GABA-ergicznymi aksonów, powodując zmniejszenie napięcia układu współczulnego. Wchodzi on w skład drogi odruchowej zaczynającej się od baroreceptorów tętniczych i mechanoreceptorów sercowo-płucnych, dlatego też pobudzanie tych receptorów prowadzi do zmniejszenia się aktywności współczulnej w układzie sercowo-naczyniowym. Jednocześnie dochodzi do pobudzenia przedwojowych przywspółczulnych neuronów sercowych nerwu błędnego, przy czym rytmika obu tych pobudzeń na obszarze serca jest odwrócona. Każdy wzrost ciśnienia tętniczego zmniejsza aktywność współczulną przy

jednoczesnym zwiększeniu aktywności przywspółczulnej. Aktywność przywspółczulna w obrębie samego serca pozostaje pod dodatkowym wpływem rytmu oddychania. Podczas wdechu mechanoreceptory klatki piersiowej hamują pobudzenie w neuronach przedwojowych nerwu błędnego (tzw. odruch Heringa-Breuera). Do głosu dochodzą tutaj również ośrodkowe neurony wdechowe [10]. W efekcie akcja serca zmienia się, przyspieszając podczas wdechu i zwalniając przy wydechu (tzw. niemiarywość oddechowa) [9, 10].

Kontrola czynności układu autonomicznego. W kontrolowaniu czynności samego układu autonomicznego uczestniczą ośrodki zlokalizowane w rdzeniu przedłużonym i móście, jak również struktury układu limbicznego, zwłaszcza podwzgórze, gdzie wyodrębnia się dwa układy o działaniu przeciwstawnym funkcjonalnie: układ ergo- (aktywny współczulnie podczas reakcji emocjonalnych i stresowych) oraz trofotropowy (skoncentrowany na czynnościach podstawowych, takich jak pobieranie pokarmu czy regeneracja organizmu) [9]. Ośrodkowe struktury AUN ulegają wpływom różnych czynników fizjologicznych (np. wysiłku fizycznego czy stresu) lub/i patologicznych (zmian w przebiegu schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca czy cukrzyca). Wszystkie te elementy zmieniają aktywność AUN. W przebiegu reakcji odruchowej dochodzi do zmiany relacji między współczulną i przywspółczulną częścią układu autonomicznego na korzyść jednej z nich. Efekty są widoczne w efektorach umiejscowionych w układzie sercowo-naczyniowym, między innymi w węzła zatokowego (co wpływa na rytm serca), mięśnia sercowego (co wpływa na inotropizm) i tętnic (co wpływa na opór obwodowy), jak również w układzie oddechowym, na przykład mięśni oddechowych (co wpływa na wentylację) [9–13].

METODY STOSOWANE W BADANIACH AKTYWNOŚCI AUN

Aktywność AUN można badać w sposób bezpośredni lub pośredni w spoczynku oraz pośredni podczas ekspozycji na bodźce (tab. 1). Wśród metod bezpośrednich wyróżnia się:

- **pomiary stężeń amin katecholowych:** stężenie adrenalininy, noradrenalininy, ich prekursorów i metabolitów w dobowej zbiórce moczu umożliwia ocenę pobudzenia części współczulnej AUN, choć nie odzwierciedla tempa sekrecji tych związków (co stanowiłoby wiarygodniejszy pa-

rametr), a pomiar zależy między innymi od funkcji wydalniczej nerek. Oznaczanie stężenia noradrenaliny w osoczu dostarcza więcej informacji na temat aktywności układu współczulnego w obrębie całego organizmu. Nie pozwala natomiast na ocenę krótkookresowych zmian pobudzenia adrenergicznego wybiórczo w poszczególnych narządach (np. sercu czy nerkach). Badane w ten sposób stężenie noradrenaliny we krwi obwodowej stanowi wypadkową uwalniania, wychwytu i dalszego metabolizmu tego neurohormonu, co nie pozwala na rozróżnienie dwóch zasadniczych mechanizmów uzasadniających wzmożone stężenie noradrenaliny we krwi — ośrodkowego pobudzenia współczulnego (produkcji) i upośledzonego wychwytu obwodowego (degradacji) [14];

- **metody izotopowe:** istnieje możliwość oceny aktywności współczulnej w obrębie poszczególnych narządów na podstawie oznaczenia stężenia regionalnego uwalniania amin katecholowych. Badanie polega na dożylnym podaniu niewielkiej ilości noradrenaliny znakowanej izotopem, co umożliwia ocenę zarówno wychwytu, jak i uwalniania tego neurotransmitera w konkretnym narządzie. Znakowane izotopy mogą służyć także do wizualizacji unerwienia adrenergicznego przy zastosowaniu pozytywnej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) lub tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*). Adrenergiczne unerwienie serca najczęściej bada się z użyciem znakowanej jodem 1,2,3metylojodobenzylguanidyny (analog amin katecholowych). Używanie tej metody jest ograniczone z powodu wysokich kosztów [14];
- **mikroneurografia:** badanie inwazyjne, pozwalające na bezpośrednią ocenę elektrycznej aktywności pozazwojowych nerwów współczulnych u ludzi i zwierząt; najczęściej stosowane do oceny aktywności nerwów współczulnych dochodzących do mięśni szkieletowych (MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*). W warunkach eksperymentalnych umożliwia ocenę aktywności nerwów skórnych i nerkowych. Zapis jest dokonywany za pomocą dwóch mikroelektrod ($\varnothing \pm 1-5 \mu\text{m}$): (i) do zapisu aktywności włókien współczulnych pozazwojowych w nerwie strzałkowym, (ii) elektroda referencyjna umieszczona w mięśni szkieletowym [15, 16]; MSNA jest obrazem sygnałów wywołujących skurcz naczyń na obszarze mięśni. W badaniu określa się częstość wyładowań na minutę, liczbę wyładowań przypadających na 100 uderzeń serca oraz amplitudę i czas trwania aktywności nerwowej. Rytmiczną aktywność współczulną można rejestrować w spoczynku oraz przy próbach prowokacyjnych (tj. zmianie pozycji, testach wysiłkowych itd.) [17]. Do metod pośrednich, odnoszących się do stanu spoczynku zalicza się:

- **miarę zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*):** HRV jest naturalnym mechanizmem ciągłego dostosowywania procesów fizjologicznych do zmienia-

jących się warunków środowiska. Duża zmienność jest interpretowana jako prawidłowa, odruchowa reakcja, wskazująca na dużą plastyczność organizmu. Badanie HRV w praktyce klinicznej umożliwia ilościową i jakościową ocenę oscylacji odstępów R-R rytmu zatokowego, co pośrednio odzwierciedla relację między wpływami obu części układu autonomicznego na automatyzm węzła zatokowego [18, 19];

- **analiza czasowa** opisuje zakres zmian w obrębie akcji serca w określonym przedziale czasowym. Na podstawie analizy czasu trwania kolejnych odstępów R-R wyróżnia się wskaźniki HRV, takie jak:
 - SDNN (*standard deviation of all NN intervals*) — odchylenie standardowe odstępów R-R [ms]; miara całkowitej amplitudy widma zmienności HRV;
 - SDANN (*standard deviation of the averages of NN intervals*) — odchylenie standardowe średnich wartości odstępów R-R w kolejnych 5-minutowych przedziałach [ms];
 - SDNN index (*mean of the standard deviations of all NN intervals*) — średnia z odchyleń standardowych wartości odstępów R-R w kolejnych 5-minutowych przedziałach;
 - *triangular index* — liczba wszystkich odstępów R-R podzielona przez wysokość histogramu rozkładu wszystkich odstępów R-R;
 - MSD (*mean value of successive absolute differences*) — średnia różnica między kolejnymi odstępami R-R [ms];
 - rMSSD (*the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*) — pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami R-R [ms];
 - NN50 (*successive NN intervals differing more than 50 ms*);
 - pNN50 (*percentage NN50*) — odsetek różnic między kolejnymi odstępami R-R przekraczających 50 ms [%] [19]. Sugeruje się, że wskaźnik SDNN odzwierciedla napięcie obu części AUN, podczas gdy pNN50 wraz z rMSSD wiąże się z napięciem układu przywspółczulnego [19].
- **analiza częstotliwościowa** (spektralna) HRV pozwala wyróżnić składowe widma HRV. Fizjologicznym źródłem rytmicznych oscylacji o różnych częstotliwościach jest system sprzężeń zwrotnych. Przy dużym natężeniu tego typu wzajemnych powiązań, charakteryzującym wielkość reakcji odruchowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i oddychania, niestabilność w jednej interakcji musi generować niestabilność w całym systemie, czego efektem są oscylacje o określonej częstotliwości. Regularność oscylacji uzasadnia się istnieniem niekontrolowanych wzmocnień bodźca w jednym z układów sprzężenia zwrotnego, zaburzeniami przepływu informacji w danym systemie lub też niedostatecznym tłumieniem bodźców w całym układzie [18, 20]. Oscylacje pod postacią powtarzającej się niemiaryowości oddechowej akcji serca lub ciśnienia tętniczego, wolnych oscylacji oddechowych typu Cheyne-Stokesa występują u chorych z niewydolnością serca lub uszkodzeniem układu

nerwowego [10], co prawdopodobnie wiąże się z nadmierną aktywnością chemoreceptorów obwodowych [21, 22]. Wyróżnienie konkretnych składowych widma HRV pozwala scharakteryzować cykliczność zmian rytmu serca, co polega na analizie funkcji zmian odstępów R-R, jako fali złożonej, rozkładanej na fale proste o określonych częstotliwościach. Tak ujawnione rytmy wiążą się z naturalnymi, fizjologicznymi cyklami, obserwowanymi w obrębie bodźców obwodowych i ośrodkowych w obrębie organizmu, czego przykładem jest cykliczna zmienność oddechowa [19, 20]. W widmie zmienności odstępów R-R wyróżnia się:

- HF (*high frequency*) [ms^2] — wysokie częstotliwości (0,15–0,4 Hz), okres oscylacji: 2–4 sekund;
- LF (*low frequency*) [ms^2] — niskie częstotliwości (0,04–0,15 Hz), okres oscylacji: 4–kilkadziesiąt sekund;
- VLF (*very low frequency*) [ms^2] — bardzo niskie częstotliwości (0,003–0,04 Hz), okres oscylacji: od kilkudziesięciu sekund do kilku minut.

W analizie spektralnej HRV oblicza się także wskaźniki procentowe (udział danej częstotliwości w całym widmie, wyrażony w [%]) lub wskaźniki relacji między składowymi widma, na przykład wskaźnik (stosunek) LF/HF [19, 20].

Obecność VLF współlistnieje z nadmiernym pobudzeniem układu renina–angiotensyna i/lub chemoreceptorów obwodowych [19, 21] i może się wiązać z układem hormonalnym lub zaburzoną termoregulacją [23]. Rytm LF jest podstawową oscylacją fizjologiczną, świadczy o zachowaniu równowagi współczulno-przywspółczulnej i wskazuje na zachowanie reaktywności układu sercowo-naczyniowego, w tym prawidłowej aktywności baroreceptorów tętniczych [18–20, 24]. Większe wartości LF wskazują na względną przewagę układu współczulnego. Zmniejszenie LF po podaniu atropiny wskazuje na równoczesny wpływ układu przywspółczulnego na wartość tego parametru. Składowa HF jest zsynchronizowana z rytmem oddechowym i utożsamiana z aktywnością nerwu błędnego, czyli odzwierciedla przywspółczulną aktywność sercową. Obecność oscylacji HF wykazano między innymi u chorych po transplantacji serca, przy całkowitym odnerwieniu węzła zatokowego [18–20];

— **pomiar zmienności ciśnienia tętniczego (BPV):** pozwala scharakteryzować cykliczność zmian w całym zakresie zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), co sprowadza się do analizy funkcji tych zmian w postaci fali rozkładanej na prostsze funkcje o określonych częstotliwościach [23]. W obrębie widma częstotliwości SPB wyróżnia się następujące składowe:

- HF (*high frequency*) [mm Hg^2] — składową o wysokiej częstotliwości (0,15–0,4 Hz);
- LF (*low frequency*) [mm Hg^2] — składową o niskiej częstotliwości (0,04–0,15 Hz);
- VLF (*very low frequency*) [mm Hg^2] — składową o bardzo niskiej częstotliwości ($\leq 0,04$ Hz);

W analizie BPV uwzględnia się również procentowe udziały poszczególnych składowych w widmie zmienności ciśnienia tętniczego: LF/ LF + HF [%], HF/LF + HF [%] [23].

Analizie BPV poświęcono mniej uwagi niż choćby analizie HRV, dlatego też liczba informacji dotyczących interpretacji składników widma BPV dostępnych w literaturze jest ograniczona. Sugeruje się, że oscylacje LF są wyrazem sprawnego funkcjonowania współczulno-przywspółczulnej regulacji odruchowej w układzie sercowo-naczyniowym. Obniżenie wartości w zakresie LF potwierdza obecność zaburzonych odruchowych regulacji autonomicznych. Składowa HF to wtórny efekt aktywności oddechowej; jej dominacja u chorych z NS wiąże się z redukcją oscylacji o niskiej częstotliwości, zwiększonym pobudzeniem współczulnym i dysfunkcją baroreceptorów tętniczych [19, 25].

Do badań pośrednich, opartych na rejestracjach dokonywanych w spoczynku, zalicza się również niektóre spośród nieinwazyjnych metod oceny wrażliwości baroreceptorów tętniczych (metodę sekwencyjną i spektralną), których szerszy opis zamieszczono w części poświęconej baroreceptorom tętnicznym. Metody pośrednie związane z ekspozycją na mniej bądź bardziej inwazyjne bodźce, których zadaniem jest sprowokowanie konkretnych reakcji fizjologicznych, to między innymi:

— **zestaw testów Ewinga:** jest metodą referencyjną oceny neuropatii autonomicznej w cukrzycy [26]. „Bateria” Ewinga składa się z 4 prostych manewrów (bodźców fizjologicznych), których zadaniem jest wywołanie ściśle określonych typów reakcji fizjologicznych [26–28]. Każda z 5 badanych reakcji jest odnoszona do norm. Wynik tego porównania wskazuje na obecność bądź nieobecność neuropatii. Manewry składające się na baterię Ewinga to:

I. głębokie oddychanie: oddychanie w tempie 6 oddechów na minutę w celu zwiększenia SPB w klatce piersiowej z analizą zmian długości odstępów R-R;

II. pionizacja: szybkie przejście do pozycji pionowej w celu wywołania gwałtownej zmiany SPB. Analizowanymi reakcjami fizjologicznymi są: **Ila:** analiza odpowiedzi akcji serca — polega na wyznaczeniu „wskaźnika 30:15” (ilorazu najdłuższego odstępu R-R, ± 30 . uderzenie po pionizacji i najkrótszego odstępu R-R, ± 15 . uderzenie po pionizacji); **IIb:** analiza odpowiedzi SBP — różnica między średnimi wartościami SBP przed pionizacją i po niej;

III. próba Valsalvy — kontrolowany, intensywny wydech, pod stałym ciśnieniem rzędu 40 mm Hg (ustnik musi być połączony z manometrem), trwający 15 s, wywołujący zmianę ciśnienia w klatce piersiowej. Analiza polega na obliczeniu współczynnika Valsalvy (stosunku najdłuższego odstępu R-R po zakończeniu wydechu, do najkrótszego odstępu R-R w czasie wydechu);

IV. wysiłek izometryczny (HG, *hand-grip*) — stały (izometryczny) uścisk dynamometru ręcznego przez okres 5 min, poprzedzony minutowym zapiskiem spoczynkowym, co do-

prowadza do stopniowego wzrostu SPB. Analiza sprowadza się do obliczenia różnicy między najwyższą wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) podczas wysiłku a średnią wartością DBP przed rozpoczęciem ćwiczenia [26–28].

— **ocena wrażliwości chemoreceptorów:** rolę odruchu z chemoreceptorów jest utrzymanie prawidłowej prężności gazów oddechowych i pH w tkankach obwodowych. Odruch działa na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego [10], a efektorami w odruchu z chemoreceptorów są: układ oddechowy (wzrost wentylacji) i AUN (pobudzenie części współczulnej w obrębie układu sercowo-naczyniowego) [10, 11, 29], przy czym obserwowana zmiana napięcia AUN jest wypadkową zintegrowanych reakcji współczulno-przywspółczulnych [11]. Istotą metod używanych do oceny wrażliwości chemoreceptorów jest wykorzystywana zależność między bodźcem pobudzającym (hipoksją dla chemoreceptorów obwodowych lub hiperkapnią dla ośrodkowych) a wzrostem wentylacji minutowej [30–32].

Chemoreceptory ośrodkowe (obszary chemowrażliwe mózgu) są położone na brzusznej stronie rdzenia przedłużonego w sąsiedztwie ośrodka oddechowego i reagują na podwyższoną prężność CO_2 (pCO_2) i obniżenie pH we krwi, przy czym właściwym bodźcem jest wzrost stężenia jonów H^+ (z dysocjacji kwasu węglowego powstałego z CO_2) [12, 41]. Hiperkapnia i hiperacidemia hamują pracę pompy $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (zwiększenie kwasowości komórki prowadzące do wymiany H^+ na Na^+). Wywołana tym depolaryzacja otwiera kanały Ca^{2+} , co doprowadza do uwolnienia neurotransmiterów [10, 31, 32, 33]. Pobudzenie jest przekazywane do ośrodka oddechowego i motoneuronów oddechowych, co prowadzi do wzrostu wentylacji (przyspieszenie i pogłębienie oddechów) [9, 12].

I. metoda rebreathing: pobudzenie chemoreceptorów odbywa się przez oddychanie w układzie zamkniętym. Układ jest początkowo wypełniony mieszaniną o zawartości tlenu $> 90\%$, co gwarantuje, że w badaniu nie dojdzie do pobudzenia chemoreceptorów obwodowych, wrażliwych na hipoksję. W każdym kolejnym wdechu wzrasta prężność CO_2 . Jako wskaźnik wrażliwości chemoreceptorów ośrodkowych przyjmuje się współczynnik regresji liniowej równania opisującego wentylację minutową jako funkcję PET CO_2 (końcowo-wydechowej prężności CO_2), wyrażany w l/min/mm Hg [34];

II. metoda steady-state: chemoreceptory ośrodkowe są pobudzane skokowo wzrastającymi poziomami CO_2 (np. 1, 3, 5, 6, 9 mm Hg powyżej wartości spoczynkowej). Wskaźnik oblicza się analogicznie do metody *rebreathing* [34].

Chemoreceptory obwodowe, zlokalizowane w kłębkach szyjnych, aortalnych oraz w okolicy innych naczyń tętniczych klatki piersiowej i jamy brzusznej (paragangliony), są pobudzane głównie poprzez szybki spadek prężności O_2 (pobudzenie zależy od szybkości zmiany bodźca, nie od jego wartości), czego efektem jest odpowiedź w postaci wzrostu wen-

tylacji [10]. Chemoreceptory obwodowe również (choć w mniejszym stopniu) reagują na zmiany prężności CO_2 i stężenia jonów H^+ [10, 30]. Wrażliwość chemoreceptorów ocenia się z użyciem bodźca hipoksyjnego (z reguły podając czysty azot na kilka wdechów), w wyniku czego uzyskuje się spadek saturacji krwi tętniczej i wzrost wentylacji [21, 30, 33, 35].

I. metoda krótkotrwałej hipoksji: kilka serii inhalacji czystym azotem (2–8 głębokich wdechów) prowadzi do spadku saturacji krwi tętniczej i wzrostu wentylacji. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych wyraża się jako współczynnik nachylenia prostej regresji między wentylacją minutową [l/min] a saturacją krwi tętniczej [%] [12, 21, 30];

II. metoda postępującej hipoksji: azot jest stopniowo dodawany do mieszanki oddechowej, co również wywołuje spadek saturacji krwi tętniczej wraz ze wzrostem wentylacji minutowej. Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych oblicza się tak samo jak w metodzie krótkotrwałej hipoksji [30, 36, 37];

III. metoda single-breath CO_2 : osoba badana kilkakrotnie wykonuje pojedynczy wdech mieszanki gazowej zawierającej $13\% \text{CO}_2$, w wyniku czego następuje wzrost wentylacji. Ocenie podlega maksymalny wzrost wentylacji minutowej w czasie do 20 s po wykonaniu wdechu, odniesiony do różnicy w PET CO_2 (wartość odnotowana podczas inhalacji mieszanką, a wartość spoczynkowa zarejestrowana przed inhalacją) [35, 38, 39].

— **ocena odpowiedzi z baroreceptorów (BRS):** bywa utożsamiana z określeniem ogólnego stanu AUN [15, 40]. Prawidłowo funkcjonujący odruch z baroreceptorów zapewnia harmonię i właściwy stopień zintegrowania reakcji fizjologicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz plastyczność reakcji na bodźce środowiskowe. Poprzez uczestniczenie w kontroli krótkotrwałych zmian ciśnienia tętniczego (zmienianie oporu obwodowego i pojemności minutowej serca), zapewnia optymalną perfuzję narządów. Odruch ma charakter hamujący: wzrost SBP hamuje aktywność współczulną w naczyniach krwionośnych i pobudza włókna przywspółczulne dosercowych gałązek nerwu błędnego, obniżając akcję serca, kurczliwość mięśnia sercowego i aktywność włókien współczulnych zwięzających naczynia. W warunkach fizjologicznych i przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego zarówno pobudzenie, jak i reakcja baroreceptorów mają charakter toniczny [10]. Baroreceptory zlokalizowane w zatokach szyjnych i łuku aorty reagują na odkształcanie ścian tych naczyń wywołane zmianami ciśnienia transmuralnego. W praktyce klinicznej badanie odruchu z baroreceptorów sprowadza się do określenia wrażliwości tych receptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*) na określone, standardowe bodźce. Powtarzalność jest różna w zależności od stosowanej metody i badanej grupy pacjentów (niższa w grupie chorych), przy czym — podobnie jak w przypadku wszystkich testów fizjologicznych — należy

pamiętać o naturalnej zmienności badanych zjawisk [41]. Wysoka wartość BRS oznacza prawidłowe funkcjonowanie odruchu i jest wskaźnikiem pobudzenia przywspółczulnego.

Do **inwazyjnych metod określania BRS** należą:

- I. **metoda z podaniem fenylefryny:** stosuje się ją od lat 60. XX wieku i wciąż uważa za metodę referencyjną badania BRS. Polega na dożylnym podaniu agonisty α -adrenergicznego (fenylefryny), co wywołuje wazokonstrykcję i wzrost ciśnienia tętniczego, a wtórnie prowadzi do zwolnienia akcji serca w wyniku pobudzenia nerwu błędnego. Wrażliwość baroreceptorów oblicza się jako zależność między uzyskanym wzrostem ciśnienia a odpowiadającym mu wydłużeniem odstępów R-R: wyznacza się równania regresji liniowej (SBP w funkcji czasu i odstępów R-R w funkcji czasu); wartość BRS stanowi kąt nachylenia prostej regresji między tymi zmiennymi (SBP i odstępów R-R) [40, 42, 43];
- II. **metoda z użyciem wazodylatorów:** bodźcem dla odbarczenia baroreceptorów są podane w dożylnym bolusie nitroprusydek sodu lub nitrogliceryna w dawkach prowadzących do spadku SBP rzędu 30–50 mm Hg. Wrażliwość baroreceptorów ocenia się analogicznie jak w teście z fenylefryną [44];
- III. **metoda z użyciem komór szyjnych:** umożliwia ocenę reaktywności baroreceptorów zlokalizowanych w kłębkach szyjnych, pobudzanych niezależnie od ogólnych zmian ciśnienia tętniczego. Polega na mechanicznym podnoszeniu lub obniżaniu ciśnienia w okolicy tętnicy szyjnej, wpływając na ciśnienie transmuralne w zlokalizowanych tam naczyniach. Metoda ta umożliwia analizę odpowiedzi z uwzględnieniem siły i czasu działania bodźca [23];
- IV. **metody z zastosowaniem mikroneurografii:** stanowią modyfikację wyżej opisanych metod oceny aktywności baroreceptorów, gdzie analizuje się związek zmian SPB z reakcją MSNA zamiast analizy odstępów R-R. Pomiar MSNA u ludzi charakteryzują się dużą powtarzalnością i jednorodnością [15, 17].

Do zalet wciąż dynamicznie rozwijających się metod nieinwazyjnych należy fizjologiczny charakter eksperymentów, które są przeprowadzane z uwzględnieniem naturalnego tempa reakcji organizmu wobec prostych bodźców zewnętrznych, zamiast krótkotrwałych, ekstremalnych pobudzeń prowokowanych podczas prób inwazyjnych [40, 42, 44]. Ich stosowanie jest mniej obciążające dla badanych, co jest szczególnie ważne u osób chorych [43, 45]. Ograniczeniem metodologicznym badań nieinwazyjnych jest stosowane w większości obliczeń założenie istnienia prostoliniowej zależności między zmianami ciśnienia i odstępów R-R lub MSNA [25].

Do **nieinwazyjnych metod określania BRS** należą:

- I. **metoda sekwencyjna:** z ciągłych, cyfrowych zapisów EKG i SPB wyodrębnia się minimum 3 sekwencje cykli

serca, podczas których następuje wzrost (lub spadek) SBP o minimum 1 mm Hg i jednocześnie odpowiednio: wydłużenie (lub skrócenie) odstępów R-R o minimum 4 ms. Następnie wyznacza się kąty nachylenia prostych regresji wyrażających liniowe zależności między odstępami R-R i wartościami SBP dla każdej tak wyodrębnionej sekwencji. Wartość BRS stanowi tu średnia z współczynników regresji [41, 46, 47];

- II. **metoda analizy spektralnej:** wykorzystuje zależności między wartościami mocy widma w zakresie określonych częstotliwości otrzymanymi z analizy spektralnej HRV i BPV w zakresach LF i HF. Miarą BRS jest tak zwany współczynnik α , czyli stosunek mocy widma oscylacji odstępów R-R do mocy widma oscylacji SBP w wybranym zakresie częstotliwości, przy czym obliczenie tego stosunku wymaga wysokiego stopnia koherencji między widmami [1, 47];
- III. **test kontrolowanego oddychania:** wykorzystuje wpływ narzucenia tempa oddychania (najczęściej 6 oddechów/min) na częstotliwość akcji serca, co wywołuje zsynchronizowane oscylacje odstępów R-R i ciśnienia tętniczego. Analiza polega na obliczeniu ilorazu średniej wartości amplitudy oscylacji R-R do średniej wartości amplitudy oscylacji SBP [24, 47].

PODSUMOWANIE

Badania odruchowych mechanizmów regulacyjnych w układzie sercowo-naczyniowym i oddechowym to istotny element rozwoju diagnostyki chorób serca i krążenia, w tym przewlekłej niewydolności serca. Stąd też warto zadbać o pełne zrozumienie fizjologicznego podłoża pracy tych mechanizmów, jak również zapoznać się ze sprawdzonymi i powszechnie stosowanymi metodami ich funkcjonowania. Należy pamiętać, że jak dotąd ograniczoną przydatność kliniczną prezentowanych metod niewątpliwie wzrosnie, podążając za dynamicznie postępującym rozwojem technologicznym, który umożliwi chociażby dokładniejszą rejestrację sygnałów, i w konsekwencji bardziej precyzyjną analizę złożonej i zmiennej aktywności autonomicznej.

Piśmiennictwo

1. Colombo R, Mazzuero G, Spinatonda G et al. Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 1999; 97: 503–513.
2. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*, 2009; 53: 108–109.
3. Honzíkóvá N, Fišer B. Baroreflex sensitivity and essential hypertension in adolescents. *Physiol Res*, 2009; 58: 605–612.
4. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 1998; 351: 478–484.

5. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1997; 79: 1645–1650.
6. Skrapari I, Tentolouris N, Katsilambros N. Baroreflex function: determinants in healthy subjects and disturbances in diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Curr Diab Rev*, 2006; 2: 329–338.
7. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007; 115: 387–397.
8. Lipski J, McAllen RM, Trzebski A. Carotid baroreceptor and chemoreceptor inputs into single medullary neurones. *Brain Res*, 1976; 107: 132–136.
9. Konturek SJ. *Fizjologia człowieka*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007: 1022–1039.
10. Traczyk WZ, Trzebski A. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 696–671.
11. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 11th Ed. Elsevier Inc, Philadelphia 2006: 514–522.
12. Edelman NH, Epstein PE, Lahiri S, Cherniack NS. Ventilatory responses to transient hypoxia and hypercapnia in man. *Resp Physiol*, 1973; 17: 302–314.
13. Henry RA, Lu IL, Beightol LA, Eckberg DL. Interactions between CO₂ chemoreflexes and arterial baroreflexes. *Am J Physiol*, 1998; 274: 2177–2187.
14. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*, 1999; 17: 719–734.
15. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M et al. Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. *J Physiol Sci*, 2006; 56: 325–333.
16. Sundlöf G, Wallin BG. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol*, 1977; 272: 383–397.
17. Muentner Swift N, Charkoudian N, Dotson RM, Suarez GA, Low PA. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 289: 1226–1233.
18. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res*, 1996; 32: 208–216.
19. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996; 93: 1043–1065.
20. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 1991; 84: 482–492.
21. Ponikowski P, Chua TP, Anker S et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2001; 104: 544–549.
22. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*, 1997; 96: 2586–2594.
23. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*, 1986; 8: 147–153.
24. Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol*, 2001; 531 (Part 1): 235–244.
25. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002; 283: 815–826.
26. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982; 285: 916–918.
27. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985; 8: 491–498.
28. Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*, 1978; 55: 321–327.
29. Toney GM. Sympathetic activation by central chemoreceptor reflex: new evidence that RVLM vasomotor neurons are involved... but are they enough? *J Physiol*, 2006; 577: 3.
30. Kara T, Narkiewicz K, Sommers VK. Chemoreflexes — physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*, 2003; 177: 377–384.
31. Prabhakar NR, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J Appl Physiol*, 2004; 96: 359–366.
32. Schulz HD, Li YL. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity. Implications for hypertension and heart failure. *Hypertension*, 2007; 50: 6–13.
33. Lam SY, Tipoe GL, Liong EC, Fung ML. Chronic hypoxia up-regulates the expression and function of proinflammatory cytokines in the rat carotid body. *Histochem Cell Biol*, 2008; 130: 549–559.
34. Mohan RM, Amara CE, Cunningham DA, Duffin J. Measuring central-chemoreflex in man: rebreathing and steady-state methods compared. *Res Physiol*, 1999; 115: 23–33.
35. Chua TP, Clark AL, Amadi AA et al. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: 650–657.
36. Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest*, 1970; 49: 1061–1072.
37. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. *Thorax*, 1984; 39: 529–534.
38. Bowes G, Andrey SM, Kozar LF, Phillipson EA. Role of the carotid chemoreceptors in regulation of inspiratory onset. *J Appl Physiol*, 1982; 52: 863–868.
39. McLean PA, Phillipson EA, Martinez D, Zamel N. Single breath of CO₂ as a clinical test of peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol*, 1988; 64: 84–89.
40. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2008; 13: 191–207.
41. Davies LC, Francis D, Jurák P, Kára T, Piepoli M, Coats AJ. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 1999; 97: 515–522.
42. Vanoli E, Adamson PB. Baroreflex sensitivity: methods, mechanisms, and prognostic value. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994; 17: 434–445.
43. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A et al. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation*, 1998; 97: 1362–1367.
44. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*, 1995; 25: 1058–1068.
45. Davies LC, Colhoun H, Coats AJ, Piepoli M, Francis DP. A noninvasive measure of baroreflex sensitivity without blood pressure measurement. *Am Heart J*, 2002; 143: 441–447.
46. Davies LC, Francis DP, Scott AC, Ponikowski P, Piepoli M, Coats AJ. Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *J Hypertens*, 2001; 19: 1279–1287.
47. Witkowski T, Jankowska EA, Ponikowska B et al. Zastosowanie nieinwazyjnych metod oceny odruchu z baroreceptorów tętniczych u pacjentów z chorobami układu krążenia. *Pol Przegl Kardiol*, 2004; 6: 159–165.