

Pregledni prispevek/Review article

OBČUTLJIVOST ARTERIJSKEGA BARORECEPTORSKEGA REFLEKSA PRI FIZIOLOŠKIH STANJIH IN SRČNO-ŽILNIH BOLEZNIH

ARTERIAL BAROREFLEX SENSITIVITY IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Jerica Maver

Kardiološki oddelek Internistične službe, Splošna bolnišnica dr. F. Derganca, Padlih borcev 13A, 5290 Šempeter pri Gorici

Prispelo 2004-05-10, sprejeto 2004-10-05; ZDRAV VESTN 2005; 74: 33–8

Ključne besede: občutljivost baroreceptorskega refleksa; laboratorijske in sodobne metode merjenja občutljivosti barorefleksa; fiziološka stanja; srčno-žilne bolezni

Izvleček – Izhodišča. Arterijski baroreceptorski refleks je pomemben mehanizem kratkoročnega uravnavanja krvnega tlaka. Arterijski baroreceptorji se nahajajo v steni karotidnih arterij in aortnega loka. Po predelavi aferentnega baroreceptorskega signala v podaljšani hrbtenjači potujejo signali po simpatičnem in parasimpatičnem nitju do srca in krvnih žil. Občutljivost barorefleksnega nadzora srčne frekvenca izraža spremembo srčne frekvenca (oz. $R - R$ intervala) na enoto spremembe sistoličnega krvnega tlaka. Določamo jo s klasičnimi laboratorijskimi metodami, ki so invazivne. Sodobnejše neinvazivne tehnike merjenja občutljivosti barorefleksa temeljijo na spontanah barorefleksnih spremembah srčne frekvenca.

Zaključki. S staranjem, pri povečanju srčne frekvenca, pri zvečanem indeksu telesne mase, pri daljšem ležanju in bivanju v breztežnostnem prostoru se občutljivost barorefleksa zmanjša, med spanjem in pri redni telesni dejavnosti pa poveča. Občutljivost barorefleksa je zmanjšana pri arterijski hipertenziji, srčnem popuščanju in po infarktu srčne mišice. Zmanjšana občutljivost barorefleksa je neodvisni dejavnik tveganja za nenadno srčno smrt pri bolnikih s srčnim popuščanjem in po infarktu srčne mišice.

Key words: baroreflex sensitivity; laboratory and modern methods for baroreflex sensitivity assessment; physiological conditions; cardiovascular diseases

Abstract – Background. Arterial baroreceptor reflex is an important mechanism of short-term blood pressure regulation. Arterial baroreceptors are located in the carotid artery and aortic arch walls. After afferent baroreceptor signal is processed in medulla oblongata, efferent signals are transmitted to heart and blood vessels by sympathetic and parasympathetic nervous system.

Baroreflex sensitivity of heart rate regulation indicates the degree of change in heart rate (or $R - R$ interval) for a given unit change of systolic blood pressure. It can be measured by traditional laboratory methods which are invasive. Modern noninvasive techniques for baroreflex sensitivity assessment are based on spontaneous baroreflex modulation of heart rate.

Conclusions. Baroreflex sensitivity decreases with aging, increasing heart rate, increased body mass index, after prolonged bed rest and under conditions of weightlessness. Conversely, it increases during sleep and after regular physical training. Moreover, baroreflex sensitivity is decreased in arterial hypertension, heart failure and in the post-myocardial infarction phase. Decreased baroreflex sensitivity represents an independent risk factor for sudden cardiac death in heart failure patients and after myocardial infarction.

Uvod

Avtonomno živčevje je osrednjega pomena pri kratkoročnem nadzoru delovanja srčno-žilnega sistema, dolgotrajna povečana aktivnost simpatičnega živčevja pa ima škodljive učinke na srčno-žilni sistem (1). Občutljivost arterijskega baroreceptorskega refleksa (OAB) je eden od kazalcev za kvantitativno oceno dejavnosti avtonomnega živčevja.

Poznavanje osnov nevrogenega nadzora srčne frekvenca in krvnega tlaka sega v sredino 19. stoletja, ko so fiziologi dognali, da električna stimulacija vagusa upočasni srčni utrip pri poskusni živali, nasprotno pa električno draženje simpatičnih nevronov poveča frekvenco srca. Približno hkrati sta von Bezold in študent medicine Hirt opisala močno refleksno bradikardijo in hipotenzijo, ki je izvirala iz srca po vbrizganju alkaloidov veratrum. V začetek 20. stoletja datirajo Heringovi

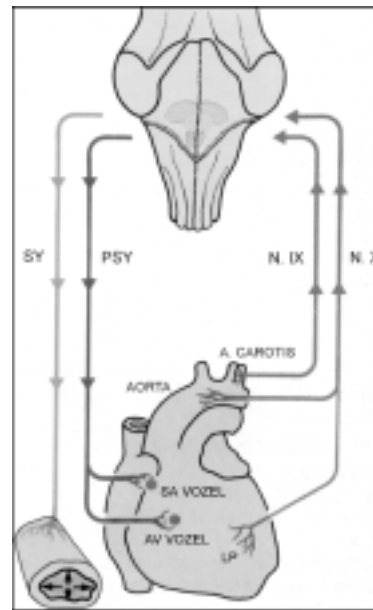
poskusi, ki so pokazali močan učinek karotidnih baroreceptorjev pri nadzoru krvnega tlaka. Kmalu nato je McCubbin s sodelavci dokazal, da pri arterijski hipertenziji baroreceptorji uravnavajo krvni tlak okrog višje »vnaprej nastavljene« vrednosti tlaka (set point). Cowley in Guyton sta pri poskusu na psih pokazala, da po denervaciji karotidnih in baroreceptorjev aortnega loka pride do porasta srednjega arterijskega krvnega tlaka in do velikih nihanj krvnega tlaka (1).

Arterijski baroreceptorski refleks je vpleten v kratkoročno uravnavanje krvnega tlaka in pretoka. Arterijski baroreceptorji so mehanoreceptorji, ki se nahajajo v steni karotidnih arterij in aortnem loku. Spremembo krvnega tlaka zaznajo posredno kot spremembo natega stene arterije. Pri mehano-električni pretvorbi signala so pomembni membranski, od natega odvisni kalcijevi kanalčki (2). Signal nato potuje iz karotidnih baroreceptorjev po aferentnem nitju devetega možganskega živca, iz baroreceptorjev aortnega loka pa po vagusu. Obojno aferentno nitje vodi v vazomotorni center v podaljšani hrbtenjači, kamor pritekajo tudi signali iz drugih delov centralnega živčevja (npr. dihalnega centra, možganske skorje in hipotalamusa). Eferentna pot obsega simpatične nevrone do krvnih žil in parasimpatične vagusove nevrone do srca (sl. 1). Baroreceptorji zaznajo padec krvnega tlaka, pride do zmanjšanja dejavnosti aferentnih nevronov, sledi refleksno povečanje dejavnosti simpatikusa in zmanjšanje dejavnosti vagusa, kar vodi v povečanje celokupnega žilnega upora, zvečanje venskega priliva v srce, porast srčne frekvenca in povečanje krčljivosti srčne mišice, zato krvni tlak poraste proti izhodiščni vrednosti (3). Nenaden porast krvnega tlaka sproži nasprotno učinke. Refleks deluje torej po načelu negativne povratne zveze. Kratkoročno zmanjšuje nihanja krvnega tlaka na minimum (4). Deluje v velikem obsegu vrednosti krvnega tlaka od 50 do 200 mm Hg. Baroreceptorji so podvrženi prilagajanju in so zato bolj občutljivi na spremembe tlaka kot na trajajoče zvečanje ali zmanjšanje krvnega tlaka (5). Učinki karotidnih in baroreceptorjev aortnega loka se seštevajo, vendar prispevek vsakih od njih k nadzoru krvnega tlaka ni enakovreden. Karotidni baroreceptorji so namreč bolj občutljivi od baroreceptorjev aortnega loka, zato izzovejo večje refleksne spremembe pri enaki spremembi krvnega tlaka (5).

Okvaro arterijskega barorefleksa so dokazali pri arterijski hipertenziji, srčnem popuščanju, ishemični bolezni srca, sladkorni bolezni in različnih nevroloških boleznih (4, 6, 7). Spremembam OAB pri bolnikih s srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo in po srčnomišičnem infarktu pripisujejo napovedni pomen (8–10). OAB lahko izboljšamo s telesno dejavnostjo (11) in nekaterimi zdravili (npr. z zaviralci konvertaze) (1). Omenjene ugotovitve utemeljujejo klinični pomen določanja OAB. Pričujoči članek podaja pomen arterijskega barorefleksa pri kvantitativni oceni aktivnosti avtonomnega živčevja, ki vpliva na srce, medsebojno primerjavo metod za merjenje OAB s poudarkom na sodobnih neinvazivnih metodah, pregled sprememb OAB pri različnih fizioloških stanjih in srčno-žilnih boleznih ter klinični pomen poznavanja OAB pri srčno-žilnih bolnikih.

Merjenje aktivnosti arterijskega barorefleksa

Ob nenadnem padcu krvnega tlaka pride s posredovanjem arterijskega barorefleksa do porasta srčne frekvenca in povečane dejavnosti simpatikusa, ki oživčuje krvne žile. Ob nenadnem porastu krvnega tlaka se zgodi nasprotno. Merilo dejavnosti barorefleksa je velikost spremembe srčne frekvenca ali dejavnosti simpatikusa na enoto spremembe krvnega tlaka. Dejavnost arterijskega baroreceptorskega refleksa pri nadzoru srčne frekvenca vrednotimo z *indeksom učinkovitosti arterijskega barorefleksa*, ki izraža število aktiviranih barore-



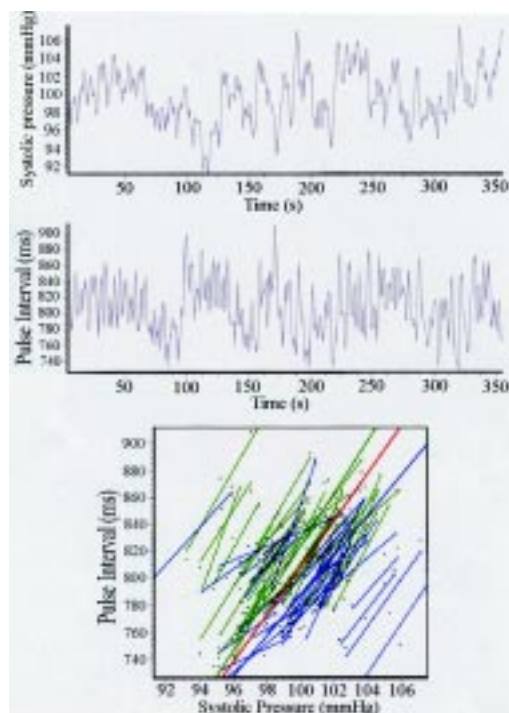
Sl. 1. Arterijski baroreceptorski refleks. Sy – simpatično nitje, psy – parasimpatično nitje, n. IX – deveti možganski živec, n. X – deseti možganski živec, SA vozol – sinoatrialni vozol, AV vozol – atrioventrikularni vozol, LP – levi prekat.

Figure 1. Arterial baroreceptor reflex. Sy – sympathetic fibres, psy – parasympathetic fibres, n. IX – the ninth cranial nerve, n. X – the tenth cranial nerve, SA vozol – sinoatrial node, AV vozol – atrioventricular node, LP – left ventricle.

fleksa v določenem časovnem presledku, in z *občutljivostjo arterijskega barorefleksa (OAB)*, ki vrednoti moč aktivnosti barorefleksa. Opredelimo jo kot spremembo srčne frekvenca (oz. R – R intervala v elektrokardiogramu) na enoto spremembe sistoličnega krvnega tlaka (4). Enota za občutljivost barorefleksa je ms/mm Hg. Pri kvantitativnem vrednotenju dejavnosti avtonomnega živčevja se v raziskovalne in klinične namene uporablja predvsem OAB, redkeje indeks učinkovitosti. Občutljivost barorefleksnega nadzora srčne frekvenca izraža sposobnost *refleksnega* povečanja aktivnosti vagusa na ravni sinusnega vozla (12). Druga pogosto uporabljena metoda za kvantitativno oceno delovanja avtonomnega živčevja je spektralna analiza variabilnosti frekvenca srca, s katero dobimo informacijo o ravnotežju *tonične* dejavnosti vagusa in simpatikusa na ravni sinusnega vozla (12). Opis te metode presega okvir tega članka in je na voljo drugod (13, 14). Parati s sodelavci deli metode za določanje OAB na starejše laboratorijske in na sodobne, ki izkoriščajo spontane barorefleksne spremembe srčne frekvenca (15).

Klasične metode za oceno OAB so t. i. **laboratorijske metode**, kjer v standardiziranih laboratorijskih pogojih uporabimo zunanji mehanični ali farmakološki dražljaj in merimo odgovor srčno-žilnega sistema nanj. Te metode uporabljajo kravvo merjenje sprememb arterijskega krvnega tlaka (1, 15). Uporaba *vazopresijskih ali vazodepresijskih snovi*, ki nimajo večjega neposrednega učinka na srce (angiotenzin II, fenilefrin, nitroglicerol), sproži spremembo krvnega tlaka, aktivira se barorefleks, ki povzroči refleksno spremembo srčne frekvenca (R – R intervala). OAB določimo iz razmerja sprememb R – R intervala in sistoličnega krvnega tlaka. Najpogostejše kot vazoaktivno snov uporabljajo agonist α_1 receptorjev fenilefrin. Druga pogosto uporabljena laboratorijska metoda temelji na uporabi sprememb zračnega tlaka v *vratni komori*, kar povzroči spremembe transmuralnega tlaka preko stene karotidne arterije in aktiviranje barorefleksa (15).

Sodobne metode za oceno OAB izkoriščajo *spontane barorefleksne spremembe srčne frekvence*. Te metode temeljijo na pojavu respiracijske sinusne aritmije, ki nastane ob respiracijsko odvisnih spontanah nihanjih sistoličnega krvnega tlaka in posledičnih refleksnih spremembah srčne frekvence (1). Merjenje krvnega tlaka in srčne frekvence je neinvazivno in nepretrgano (beat-to-beat). Pri *sekvenčni metodi* z računalniško analizo določimo zaporedja, pri katerih štiri ali več srčnih utripov zapored sistolični tlak narašča in se R – R interval vzporedno daljša (zaporedje hipertenzija / bradikardija), oz. sistolični tlak pada in se R – R interval hkrati krajša (zaporedje hipotenzija / tahikardija) (16). Nagib regresijske premice, ki jo dobimo iz sprememb sistoličnega krvnega tlaka in spremljajočih sprememb R – R intervala, predstavlja OAB (sl. 2). Osnova za *spektralno metodo* določanja OAB je spektralna analiza variabilnosti frekvence srca in sistoličnega krvnega tlaka (17). V naši ustanovi določamo OAB s sekvenčno in spektralno metodo.



Sl. 2. Sekvenčna metoda določanja občutljivosti arterijskega barorefleksa. Systolic pressure – sistolični krvni tlak (zgoraj), pulse interval – R – R interval (v sredini) in občutljivost arterijskega barorefleksa (spodaj). Modro – naraščajoče spremembe sistoličnega krvnega tlaka in R – R intervala, zeleno – padajoče spremembe sistoličnega krvnega tlaka in R – R intervala, rdeče – povprečna vrednost občutljivosti barorefleksa.

Figure 2. Sequence method of arterial baroreflex sensitivity assessment. Systolic blood pressure (upper), R – R interval (middle) and arterial baroreflex sensitivity (bottom). Blue lines – increasing changes of systolic blood pressure and R – R interval, green lines – decreasing changes of systolic blood pressure and R – R interval, red line – mean value of baroreflex sensitivity.

Klasične laboratorijske metode merjenja OAB so invazivne. Določajo trenutno vrednost OAB v času meritve. Sodobne metode, podprte z računalniško analizo podatkov, omogočajo spremljanje dinamike OAB v daljšem obdobju (npr. preko dneva in noči) in zaznajo zgodnejše spremembe OAB v primerjavi s klasičnimi metodami (15). So povsem neinvazivne.

Zaradi omenjenih prednosti se sodobne metode na osnovi spontanah barorefleksnih sprememb srčne frekvence vse več uporabljajo pri raziskovalnem in kliničnem delu. S študijami so dokazali dobro korelacijo med vrednostmi OAB, določenimi po fenilefrinski tehniki, v primerjavi s sekvenčno in spektralno metodo (18–20). Največ informacij o spremembi in napovednem pomenu OAB pri srčno-žilnih boleznih je bilo pridobljenih z uporabo fenilefrinske metode (8, 9). Za širšo uveljavitev sodobnih neinvazivnih metod določanja OAB v napovedne namene pri srčno-žilnih bolnikih pa potrebujemo rezultate velikih prospektivnih kliničnih študij.

Fiziološke spremembe baroreceptorskega refleksa

Da lahko vrednotimo spremembe OAB pri patoloških stanjih, je potrebno najprej poznati referenčne vrednosti tega parametra v zdravi populaciji. La Rovere s sodelavci navaja, da je povprečna vrednost OAB, izmerjena s fenilefrinsko metodo, pri zdravih preiskovancih v populaciji 15 ms/mmHg (21). Podobno kot pri ostalih parametrih srčno-žilnega sistema so tudi vplivi na OAB kompleksni. OAB se razlikuje med zdravimi osebami v populaciji, kar je med drugim tudi genetsko pogojeno (22), spreminja pa se tudi pri vsakem posamezniku v različnih obdobjih zaradi raznih fizioloških stanj in dejavnosti.

Splošno je priznано, da OAB s *staranjem* upada (23, 24). Zmanjšana podajnost karotidnih arterij zaradi staranja povzroči manjšo zmožnost deformacije baroreceptorjev in s tem zmanjšano dejavnost (4). Pomen pri starostnem zmanjšanju OAB pripisujejo tudi napaki pri centralni obdelavi signala v podaljšani hrbtenjači (2). Z merjenjem OAB s pomočjo sekvenčne metode so pri zdravih prostovoljcih in prostovoljках, starih od 18 do 60 let, ugotovili obratnosorazmerno povezanost med starostjo in OAB. Povprečne vrednosti OAB so bile v starostni skupini 18–29 let 14,0 ms/mmHg, v skupini 30–39 let 10,3 ms/mmHg, v starosti 40–49 let 7,8 ms/mmHg in v skupini 50–60 let 6,8 ms/mmHg (23). Gerritsen s sodelavci je pri zdravih preiskovancih v starosti 50 do 75 let izmeril povprečne vrednosti OAB v območju od 8,9 do 5,0 ms/mmHg (25). V nasprotju s prejšnjo študijo so pri slednji uporabili spektralno metodo.

O vplivu *spola* na OAB si rezultati študij nasprotujejo. Študije, ki so pokazale statistično pomembno razliko v OAB med spoloma, navajajo, da je OAB večja pri moških v primerjavi z ženskami (23, 24). Ugotavljajo, da je vzorec zmanjševanja OAB s staranjem pri moških in ženskah različen. Medtem ko pri moških OAB s staranjem upada progresivno, pri ženskah doseže v peti dekadi življenja plato (23). Ker se študije med seboj razlikujejo po starosti vključenih preiskovancev, je drugačen vzorec spreminjanja OAB s staranjem med spoloma ena od možnih razlag, zakaj so nekatere študije pokazale razliko v OAB med spoloma, druge pa ne.

OAB upada z naraščanjem *srčne frekvence* (23), povezanost je eksponentna (26). To pomeni, da v bradikardnem območju že majhna sprememba srčne frekvence privede do velikih sprememb OAB, pri višjih srčnih frekvencah pa ta vpliv ni tako močan. To povezanost je smiselno upoštevati pri vrednotenju meritev OAB pri različnih fizioloških stanjih in boleznih, ki privedejo do sprememb srčne frekvence (npr. spanje, telesna dejavnost, srčno popuščanje). Nekateri raziskovalci menijo, da je zaradi boljše primerljivosti rezultatov potrebno izmerjene vrednosti OAB korigirati z vrednostjo srčne frekvence (26), vendar ta pristop zaenkrat ni v splošni rabi.

OAB in *indeks telesne mase* sta obratnosorazmerno povezana, kar so dokazali z multivariantnim modelom pri zdravi populaciji (23). Mehanizem povezave ni povsem pojasnjen. Mor-

da povečana telesna masa preko povečanega odpora na delovanje insulina in povečane dejavnosti simpatikusa vodi do zmanjšanja OAB (2).

Dihanje modulira učinke barorefleksa na dejavnost vagusa – pri vdihu se odzivnost vagusa zaradi aktivacije barorefleksa poveča, pri izdihu zmanjša (4). Ugotavljajo, da tudi vzorec in frekvenca dihanja vplivata na aktivnost barorefleksa. Počasno dihanje poveča OAB (25).

Med *spanjem* se OAB poveča, indeks učinkovitosti barorefleksa pa zmanjša. Razlikovati je potrebno med spanjem REM (rapid eye movement) in non-REM. Vzorec dejavnosti barorefleksa in simpatičnega živčevja je med spanjem REM tak kot v budnem stanju, med spanjem non-REM pa pride do povečanja OAB in zmanjšanja aktivnosti simpatikusa (4).

Tudi pri *daljšem ležanju* ali pri *bivanju v breztežnostnem prostoru* pride do zmanjšanja OAB, kar vodi v ortostatsko intoleranco. Najverjetneje so vzrok temu spremembe v centralni obdelavi aferentnih baroreceptorskih signalov v podaljšani hrbtenjači, manj verjetno zmanjšana aktivnost baroreceptorjev (4). Nasprotno *redna telesna aktivnost* izboljša endotelno funkcijo in zmanjša aktivnost simpatikusa, oboje vodi v izboljšanje elastičnih lastnosti karotidnih arterij in aorte, kar poveča OAB pri zdravih mladih osebah, pri prej zmanjšani OAB zaradi staranja in pri bolnikih s srčnim popuščanjem ter arterijsko hipertenzijo (11). Ugoden učinek redne telesne vadbe na OAB pogojuje enega od terapevtskih prijemališč telesne dejavnosti pri srčno-žilnih bolnikih.

Baroreceptorski refleks in srčno-žilne bolezni

OAB je zmanjšana pri arterijski hipertenziji, srčnem popuščanju in ishemični bolezni srca.

Pri bolnikih z *arterijsko hipertenzijo* zmanjšana OAB vodi v večja nihanja krvnega tlaka, kar privede do večje okvare tarčnih organov in neugodno vpliva na izid hipertenzije (4). Ugotavljajo, da je stopnja hipertrofije levega prekata pri hipertoničnih v sorazmerju z zmanjšanjem OAB (6). Še vedno ni povsem pojasnjeno, ali je zmanjšanje OAB eden od patogenetskih mehanizmov pri razvoju primarne arterijske hipertenzije, ali pride do zmanjšane OAB drugotno zaradi zvišane krvnega tlaka. Večina raziskovalcev se nagiba k slednji trditvi (4, 6). Tej trditvi v prid govori tudi dejstvo, da je OAB zmanjšana tako pri primarni kot pri sekundarni arterijski hipertenziji. Zaradi možnega patogenetskega pomena sprememb arterijskega barorefleksa v razvoju primarne arterijske hipertenzije je smiselno raziskovati aktivnost barorefleksa v predhipertenzivni fazi. S sodobnimi neinvazivnimi metodami so dokazali zmanjšano OAB tudi pri mejnih hipertoničnih (27) in celo pri normotenzivnih osebah, ki so družinsko obremenjene z arterijsko hipertenzijo (28), druge študije pa pri družinsko obremenjenih normotoničnih niso dokazale sprememb OAB (29). Rezultati omenjenih študij niso povsem primerljivi, saj se študije med seboj razlikujejo po uporabljenem protokolu določanja OAB in po starostni strukturi vključenih preiskovancev. V naši študiji smo z uporabo sekvenčne metode dokazali zmanjšano OAB pri normotoničnih, družinsko obremenjenih s hipertenzijo, v primerjavi z normotonični brez družinske obremenitve s hipertenzijo (30). Poleg tega smo pokazali, da imajo med testom na nagibni mizi družinsko obremenjeni normotonični drugačen časovni potek spreminjanja OAB v primerjavi z neobremenjenimi preiskovanci, kar doslej še ni bilo opisano (31). Slednje ugotovitve z rezultati naše študije ne moremo povsem pojasniti. Možna razlaga je, da pride že na predhipertenzivni stopnji razvoja hipertenzije do sprememb od natega odvisnih kalcijevih kanalčkov, ki sodelujejo pri zaznavanju sprememb tlaka v baroreceptorjih.

Bolniki s *srčnim popuščanjem* imajo zmanjšano OAB in povečano dejavnost simpatikusa. Zmanjšanje OAB je v sorazmerju s stopnjo simptomov srčnega popuščanja oz. v obratnem sorazmerju s funkcijskim razredom po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association). Spremembo dejavnosti barorefleksa srečamo že pri asimptomatski disfunkciji levega prekata (4). Okvara barorefleksa pri srčnem popuščanju ni odvisna od osnovne srčne bolezni in je izražena pri srčnem popuščanju zaradi ishemične bolezni srca ter idiopatske dilatativne kardiomiopatije (32). Dokazali so, da imajo stabilni bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem in zmanjšano OAB pomembno več epizod neobstoje prekatnih tahikardij (33). Ta ugotovitev dopušča sklepanje, da je zmanjšanje OAB pri srčnem popuščanju povezano z nastankom življenja ogrožujočih motenj srčnega ritma. Mortara s sodelavci je dokazal, da imajo bolniki z zmernim in hudim srčnim popuščanjem ter močno zmanjšano OAB ($< 1,3$ ms/mm Hg) dveletno preživetje le v 42%, bolniki z OAB nad 3 ms/mm Hg pa 73%. Zmanjšana OAB je neodvisen napovedni dejavnik smrti pri bolnikih s srčnim popuščanjem tudi ob upoštevanju iztisnega deleža levega prekata in NYHA funkcijskega razreda. Posebno močno neodvisno napovedno vrednost ima pri bolnikih s srčnim popuščanjem in hudo mitralno regurgitacijo (8).

Po *infarktu srčne mišice* je zmanjšanje OAB povezano s povečanim tveganjem malignih motenj srčnega ritma in nenadno srčno smrtjo (4). Zaradi zmanjšanja OAB se namreč zmanjša sposobnost refleksne aktivacije vagusa, kar pomeni prevladovanje simpatične aktivnosti na srčno mišico in večjo verjetnost migetanja prekatov. Multicentrična prospektivna študija ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) je pri bolnikih po infarktu srčne mišice pokazala, da ima zmanjšanje OAB napovedno vrednost za nenadno srčno smrt neodvisno od sistolične disfunkcije levega prekata, prekatnih motenj srčnega ritma in pomembno prispeva k napovedni vrednosti variabilnosti srčne frekvence. Bolniki z zmanjšano vrednostjo OAB pod 3 ms/mm Hg imajo dveletno umrljivost 9%, tisti z ohranjeno OAB (nad 6,1 ms/mm Hg) pa le 2%. Posebno so ogroženi bolniki, ki imajo obenem tudi zmanjšan iztisni delež levega prekata pod 35%, pri teh je dveletna umrljivost kar 18%. Zanimiva je ugotovitev, da ima zmanjšana OAB boljše napovedno vrednost za pojav nenadne srčne smrti pri bolnikih po infarktu srčne mišice pred 65. letom starosti, zmanjšana variabilnost srčne frekvence pa pri tistih nad to starostno mejo (9). Ugotovili so, da pride do prehodnega zmanjšanja OAB tudi med epizodami neme ishemije srčne mišice (34), kar pojasnjuje povečano tveganje za maligne motnje srčnega ritma pri takih bolnikih.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem in po infarktu srčne mišice so pokazale, da ima zmanjšana OAB pomembno napovedno vrednost za srčno smrt, predvsem zaradi večjega tveganja za življenje ogrožujoče motnje srčnega ritma pri teh bolnikih. Na tej osnovi je ocena OAB pri bolnikih s srčnim popuščanjem in po infarktu srčne mišice vključena v Smernice Evropskega kardiološkega združenja za preprečevanje *nenadne srčne smrti* (European Society of Cardiology Guidelines on Prevention of Sudden Cardiac Death). Smernice priporočajo določitev OAB pri omenjenih skupinah bolnikov za oceno tveganja za nenadno srčno smrt kot IA indikacijo poleg iztisnega deleža levega prekata, prostornine levega prekata, variabilnosti srčne frekvence in demografskih parametrov. Opirajoč se na smernice je OAB pomembno zmanjšana, ko znaša manj kot 3 ms/mm Hg (35, 36).

Na OAB lahko vplivamo s *spremembami življenjskega sloga* in različnimi *zdravili*. Z uspešnim zdravljenjem arterijske hipertenzije pride do izboljšanja funkcije barorefleksa (1, 37). Ugodno vplivajo na delovanje barorefleksa predvsem zaviralci β , zaviralci konvertaze in agonisti centralnih α_2 ter imidazolinskih I_1 receptorjev (1, 6). Standardna zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja (zaviralci β , zaviralci konvertaze, di-

goksin) izboljšujejo OAB. Telesna dejavnost kot rehabilitacija po infarktu srčne mišice ugodno vpliva na dejavnost barorefleksa (38). Zdravljenje s statini povečuje OAB najverjetneje preko povečanja aktivnosti dušikovega oksida v žilni steni (39). Kronična uporaba nitroglicerina zmanjšuje OAB in povečuje dejavnost simpatikusa (40) ter je s tega vidika neugodna pri bolnikih s srčnim popuščanjem in ishemično boleznijo srca. Splošno je priznано, da zaviralci β , zaviralci konvertaze in statini povečujejo preživetje srčno-žilnih bolnikov. Eden od možnih mehanizmov za tako učinkovanje je tudi izboljšanje funkcije barorefleksa.

Zaključki

OAB je pomemben parameter za oceno aktivnosti avtonomnega živčevja (razpr. 1). Sodobne neinvazivne metode, ki temeljijo na spontanih baroreceptorskih spremembah srčne frekvence, omogočajo spremljanje dinamike OAB v daljših časovnih obdobjih in zaznavanje zgodnjih sprememb delovanja barorefleksa. Za široko uporabo v klinični praksi bi bilo potrebno te metode uporabiti za določanje OAB pri srčno-žilnih bolnikih v okviru velikih prospektivnih kliničnih študij. OAB je zmanjšana pri arterijski hipertenziji, srčnem popuščanju in po infarktu srčne mišice. Pri slednjih dveh skupinah bolnikov ima napovedno vrednost za pojav nenadne srčne smrti. Smernice Evropskega združenja za kardiologijo za preprečevanje nenadne srčne smrti upoštevajo pri oceni tveganja nenadne srčne smrti bolnikov s srčnim popuščanjem in po infarktu srčne mišice poleg drugih parametrov tudi vrednost OAB, kar je vodilo za farmakološko in nefarmakološko antiaritmično zdravljenje. Ugotavljajo, da OAB dobro korelira s klasičnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (41),

Razpr. 1. *Pomen in spremembe občutljivosti arterijskega barorefleksa (OAB) pri fizioloških stanjih in srčno-žilnih boleznih.*

Table 1. *Significance and alterations of arterial baroreflex sensitivity (ABS) in physiological conditions and cardiovascular diseases.*

Fiziološki pomen OAB	Ocena sposobnosti refleksne aktivacije vagusa na ravni sinusnega vozla
Physiological significance of ABS	Estimation of the reflex vagus activation ability at the level of the sinus node
Spremembe OAB pri fizioloških stanjih	<i>Zmanjšanje:</i> staranje, daljša telesna ne dejavnost, povečanje srčne frekvence, povečan indeks telesne mase, ženski spol? <i>Povečanje:</i> počasno dihanje, redna telesna dejavnost
Alterations of ABS in physiological conditions	<i>Decreased:</i> aging, prolonged physical inactivity, increased heart rate, increased body mass index, female gender? <i>Increased:</i> slow breathing, regular physical training
Spremembe OAB pri srčno-žilnih boleznih	<i>Zmanjšanje:</i> arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, ishemična bolezen srca
Alterations of ABS in cardiovascular diseases	<i>Decreased:</i> arterial hypertension, heart failure, ischemic heart disease
Napovedni pomen OAB	Napoved nenadne srčne smrti pri srčnem popuščanju in po infarktu srčne mišice
Prognostic significance of ABS	Prediction of sudden cardiac death in heart failure and after acute myocardial infarction
Vpliv zdravil na OAB	<i>Povečanje:</i> zaviralci β , zaviralci konvertaze, statini, digoksin, agonisti centralnih α_2 in imidazolinskih I_1 receptorjev <i>Zmanjšanje:</i> nitroglicerina
Drug influences on ABS	<i>Increased:</i> β blockers, converting enzyme inhibitors, statins, digoxin, central α_2 and imidazoline I_1 receptor agonists <i>Decreased:</i> nitroglycerin

zato predstavlja možen celostni dejavnik tveganja, ki bi natančneje ocenil tveganje za srčno-žilni dogodek pri posameznem bolniku.

Zahvala

Za kritične pripombe in spodbudo pri pisanju članka se zahvaljujem dolgoletnemu mentorju prof. dr. Martinu Štruclu, dr. med., in sodelavcu prim. asist. dr. Matjažu Klemencu, dr. med.

Literatura

- Sleight P. The importance of autonomic nervous system in health and disease. Aust NZ J Med 1997; 27: 467–73.
- Chapleau MW, Cunningham JT, Sullivan MJ, Wachtel RE, Abboud FM. Structural versus functional modulation of the arterial baroreflex. Hypertension 1995; 26: 341–7.
- Despopoulos A, Silbernagl S. Color atlas of physiology, 3rd edition. New York: Thieme Inc; 1986. p. 178–81.
- Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. Am J Physiol Regul Integr Physiol 2002; 283: R815–26.
- Berne RM, Levy M. Cardiovascular physiology, 6th edition. St. Louis: Mosby Year Book Inc; 1992. p. 180–93.
- Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. J Cardiovasc Pharm 1995; 26 Suppl 2: S 7–16.
- Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn study. Diabetes Care 2001; 24: 1793–8.
- Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. Circulation 1997; 96: 3450–8.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998; 351: 478–84.
- Lawrence IG, Weston PJ, Bennett MA, McNally PG, Burden AC, Thurston H. Is impaired baroreflex sensitivity a predictor or cause of sudden death in insulin-dependent diabetes mellitus? Diabet Med 1997; 14(1): 82–5.
- Krieger EM, Da Silva GJ, Negrao CE. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. Ann NY Acad Sci 2001; 940: 338–47.
- Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. Eur Heart J 1998; 19 Suppl F: F72–F80.
- Kiauta T, Šega S, Grad A. Ocenjevanje funkcije avtonomnega živčevja pri človeku. I. Kardiološki testi in spektralna analiza. Zdrav Vestn 1990; 59: 255–9.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–65.
- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. J Hypertens 2000; 18: 7–19.
- Di Rienzo M, Castiglioni P, Mancia G, Parati G, Pedotti A. Critical appraisal of indices for the assessment of baroreflex sensitivity. Meth Inform Med 1997; 36: 246–9.
- Herpin D, Ragot S. Mid- and long-term reproducibility of noninvasive measurements of spontaneous arterial baroreflex sensitivity in healthy volunteers. Am J Hypertens 1997; 10: 790–7.
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C, et al. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. Circulation 1998; 97: 1362–7.
- Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension: comparison with the phenylephrine method. Hypertension 1996; 28: 238–43.
- James MA, Panera RB, Potter JF. Applicability of new techniques in the assessment of arterial baroreflex sensitivity in the elderly: comparison with established pharmacological methods. Clin Sci 1998; 94: 245–53.
- La Rovere MT, Gnemmi M, Vaccarini C. Baroreflex sensitivity. Ital Heart J 2001; 2 Suppl 5: 472–7.
- Tank J, Jordan J, Diedrich A, Staffels M, Franke G, Faulhaber HD, et al. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. Hypertension 2001; 37: 907–10.
- Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanady M, Casadei B, Rudas L. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. Hypertension 2001; 37: 911–6.
- Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Laansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. J Appl Physiol 1998; 84(2): 576–83.

25. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods. *Clin Sci* 2000; 99: 371-81.
26. Abrahamsson C, Ahlund C, Nordlander M, Lind L. A method for heart rate-corrected estimation of baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2003; 21: 2133-40.
27. Takeshita A, Tanaka S, Kuroiwa A, Nakamura M. Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation* 1975; 51: 738-42.
28. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GM, Giorgi DM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(1): 51-4.
29. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med* 2000; 135(2): 145-52.
30. Maver J. Vpliv centralnih in lokalnih dejavnikov na odzivnost drobnega žilja kože pri normotonikih družinsko obremenjenih s hipertenzijo (doktorsko delo), Ljubljana; Univerza v Ljubljani; 2001.
31. Maver J, Štrul M, Accetto R. Autonomic nervous system activity in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res* 2004; 14(6): 369-75.
32. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Stella ML, Scopelliti F, et al. Sympathetic and reflex abnormalities in heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Sci* 2001; 101: 141-6.
33. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Parziale P, Maestri R, Capomolla S, et al. Depressed arterial baroreflex sensitivity and not reduced heart rate variability identifies patients with chronic heart failure and nonsustained ventricular tachycardia: the effect of high ventricular filling pressure. *Am Heart J* 1997; 134(5 Pt 1): 879-88.
34. Pomidossi G, Saino A, Perondi R, Gregorini L, Alessio P, Rimini A, et al. Impairment of the arterial baroreflex during symptomatic and silent myocardial ischemia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7): 1866-72.
35. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task force on sudden cardiac death of the European society of cardiology. Task force report. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
36. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Update of guidelines on sudden cardiac death of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-5.
37. Gao SA, Johansson M, Rundqvist B, Lambert G, Jensen G, Friberg P. Reduced spontaneous baroreceptor sensitivity in patients with renovascular hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(1): 111-6.
38. Lucini D, Milani RV, Costantino G, Lavie CJ, Porta A, Pagani M. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 143(6): 977-83.
39. Patterson D, Dick JB, Struthers AD. Intensive statin treatment improves baroreflex sensitivity: another cardioprotective mechanism for statins? *Heart* 2002; 88: 415-6.
40. Gori T, Floras JS, Parker JD. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 2000-5.
41. Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial MO, Joanny C, Gharib C, et al. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens* 2002; 20(5): 935-44.