

JACEK GAJEK, DOROTA ZYŚKO, WALENTYNA MAZUREK, BOGUMIŁ HALAWA

Aktywność układu współczulnego podczas testu pochyleniowego u chorych z omdleniami wazowagalnymi

The Influence of the Tilt Training Program on Sympathetic Nervous System Activity During the Head-up Tilt Test

Katedra i Klinika Kardiologii AM Wrocław

Streszczenie

Wprowadzenie. Bodziec ortostatyczny działający podczas testu pochyleniowego (TP) wywołuje zmiany w aktywności autonomicznego układu nerwowego. Do omdlenia wazowagalnego w mechanizmie odruchowym może prowadzić zarówno nadmierna centralna aktywacja współczulna, jak i jej niewydolność obwodowa, która przez nieskuteczną wazokonstrykcję prowadzi do hipotonii i ostatecznie omdlenia. Trening pionizacyjny jest jedną z metod leczenia omdleń wazowagalnych, którego mechanizm działania nie jest do końca poznany.

Cel pracy. Ocena aktywacji współczulnej podczas testu pochyleniowego przed i po okresie treningu pionizacyjnego u chorych z omdleniami wazowagalnymi.

Materiał i metody. Grupa badana obejmowała 15 chorych (11 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku $38,9 \pm 17,2$ lat podających w wywiadzie omdlenia o nieznannej etiologii i reakcją neurokardiogeną podczas diagnostycznego TP. Krew do oznaczania stężenia neuropeptydu Y (NPY) pobierano po 30 minutach spoczynku w pozycji leżącej oraz 10 minut po zakończeniu TP. Badania przeprowadzono dwukrotnie: podczas diagnostycznego TP oraz po okresie 1–3 miesięcy treningu pionizacyjnego. Stężenie NPY oznaczano metodą radioimmunologiczną.

Wyniki. Podczas diagnostycznego TP uzyskano typ kardiodepresyjny omdlenia wazowagalnego u 11 chorych, a mieszan u 4 badanych – zgodnie z klasyfikacją VASIS. Omdlenie wystąpiło u 6 chorych w fazie biernej, a u 9 chorych po prowokacji nitrogliceryną. Podczas testu kontrolnego u 3 chorych przerwano test przedwcześnie (po 4, 14, i 36 minutach), z powodu objawów stanu przedomdleniowego. TP diagnostyczny wykonywano protokołem włoskim, a test kontrolny protokołem Westminsterkim bez prowokacji. Podczas TP diagnostycznego nie stwierdzono zmiany stężenia NPY ($26,3 \pm 27,3$ vs. $31,6 \pm 30,0$ pg/ml, $p = \text{ns.}$). Po okresie treningu pionizacyjnego stwierdzano istotny statystycznie wzrost jego stężenia w porównaniu z wartościami spoczynkowymi ($18,7 \pm 14,2$ vs. $38,9 \pm 41,5$ pg/ml, $p < 0,05$).

Wnioski. Aktywacja współczulna podczas diagnostycznego TP nie jest związana ze zmianami stężenia NPY. Bodziec ortostatyczny podczas treningu pionizacyjnego prawdopodobnie zmienia sposób aktywacji współczulnej w porównaniu z okresem przed leczeniem. Wzrost stężenia NPY po okresie treningu pionizacyjnego może być reakcją obronną wobec wazodylatacji zapobiegającej wystąpieniu omdlenia wazowagalnego (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1169–1173).

Słowa kluczowe: omdlenia wazowagalne, trening pionizacyjny, neuropeptyd Y, układ autonomiczny.

Abstract

Background. Orthostatic stress during head-up tilt test (HUTT) produces changes in autonomic nervous system activity. Either overactivity of the sympathetic nervous system or insufficient peripheral sympathetic discharge (lack of appropriate vasoconstriction) may predispose to inappropriate reflex reaction leading to vasovagal syncope. Tilt training program is a treatment method for vasovagal syncope.

Objectives. The aim of the study is to assess the activation of the sympathetic nervous system during HUTT before and after tilt training program.

Material and Methods. The study group consisted of 15 pts (11F, 4M, mean age $38,9 \pm 17,2$ years) with the history of syncope of unknown origin and vasovagal reaction during HUTT. The blood for plasma concentration of

neuropeptide Y (NPY) assessment was drawn after 30 minutes supine rest, and 10 min after HUTT. The study was performed twice: the first time during the diagnostic HUTT and the second one after tilt training program lasting 1 to 3 months. Neuropeptide Y plasma concentration was measured using radioimmunologic assay.

Results. The first HUTT according to VASIS investigators was cardiodepressive in 11 pts and mixed in 4 pts; syncope occurred in passive phase of the HUTT in 6 pts and after provocation with nitroglycerine in 9 pts. During the control HUTT in 3 pts presyncope was observed and the test was stopped after 4, 14 and 36 minutes respectively. During the diagnostic HUTT there was no change in the NPY plasma concentration (26.3 ± 27.3 vs. 31.6 ± 30.0 pg/ml, $p = \text{ns.}$). After the period of tilt training program there was statistically significant increase in NPY concentration (18.7 ± 14.2 vs. 38.9 ± 41.5 pg/ml, $p < 0.05$).

Conclusions. The activation of sympathetic nervous system during diagnostic HUTT in patients with vasovagal syncope is not correlated with NPY plasma concentration changes. Orthostatic stress during tilt training program probably changes the mode of sympathetic nervous system activation in comparison to this observed before the treatment. The increase of the NPY plasma concentration after a course of tilt training may be a defense reaction against vasodilatation and therefore a mechanism preventing the syncope (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1169–1173).

Key words: vasovagal syncope, tilt training, neuropeptide Y, autonomic nervous system.

Reakcja neurokardiogenna jest fizjologicznym odruchem obronnym zabezpieczającym układ krążenia przed nadmierną stymulacją adrenergiczną w warunkach względnej lub bezwzględnej hipowolemii [1, 2]. Wydaje się, że głównym celem tej reakcji jest odwrócenie zdarzeń prowadzących do hiperkatecholaminemii i nadmiernej stymulacji serca jako pompy. Produktem ubocznym tej reakcji jest zwykle utrata przytomności lub istotne zaślabnięcie powodujące upadek. Opisane zjawisko, niegroźne w swej istocie, u niektórych osób aktywuje się zbyt łatwo lub zbyt często, prowadząc do występowania omdleń wazowagalnych, których następstwa w postaci urazów lub samego tylko pogorszenia jakości życia chorych skłaniają do poszukiwania skutecznej metody profilaktyki [3].

Aktywacja współczulna związana z pionizacją może być odbierana jako nadmierna przez ośrodkowy układ nerwowy z co najmniej kilku powodów. Może być związana ze zbyt silną aktywnością współczulną pierwotnie oraz wynikać z braku możliwości obwodowej wazokonstrykcji lub innych mechanizmów wazodilatacyjnych warunkujących spadek ciśnienia tętniczego pod wpływem pionizacji [4].

Bodziec ortostatyczny działający podczas testu pochyleniowego (TP) wywołuje zmiany w aktywności autonomicznego układu nerwowego. Trening pionizacyjny jest jedną z metod leczenia omdleń wazowagalnych, którego mechanizm działania nie jest do końca poznany. Jednym z proponowanych sposobów wyjaśnienia tego działania jest osłabienie – desensytyzacja odruchu Bezolda-Jarisha. Możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska jest jednak również taka modyfikacja czynności autonomicznego układu nerwowego, która zapobiegałaby osiągnięciu w czasie działania bodźca wartości progowej wyzwalającej ten odruch [3]. Jedną z substancji mogących odgry-

wać istotną rolę w indukcji lub zapobieganiu występowania omdleń wazowagalnych jest neuropeptyd Y – peptyd o działaniu silnie kurczącym naczynia obwodowe [5]. Dotychczas wykazano jego możliwy udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego, ze względu jednak na rolę regulacyjną w układzie krążenia nie można wykluczyć roli tego peptydu w patogenezie nietolerancji pionizacji ciała [6].

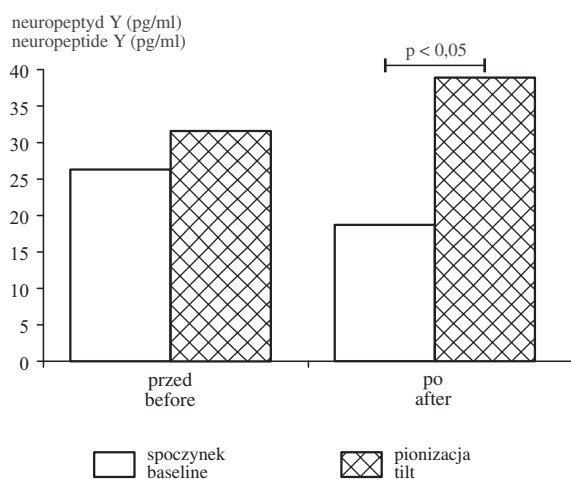
Celem badania była ocena aktywacji współczulnej podczas testu pochyleniowego przed i po okresie treningu pionizacyjnego u chorych z omdleniami wazowagalnymi.

Material i metody

Grupa badana obejmowała 15 chorych (11 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku $38,9 \pm 17,2$ lat, którzy w wywiadzie podawali występowanie omdleń o nieznanej etiologii i reakcję neurokardiogenną podczas diagnostycznego TP. Krew do oznaczania stężenia neuropeptydu Y (NPY) pobierano po 30 minutach spoczynku w pozycji leżącej oraz 10 minut po zakończeniu TP. Badania przeprowadzano dwukrotnie: podczas diagnostycznego TP oraz po okresie 1–3 miesięcy treningu pionizacyjnego. Stężenie NPY w surowicy oznaczano metodą radioimmunologiczną i wyrażano w pg/ml. Trening pionizacyjny rozpoczynano w warunkach hospitalizacji, stosując 45-minutową pionizację według protokołu westminsterskiego lub w warunkach domowych, rozpoczynając od 10–15 minut pionizacji przy ścianie, zalecając wydłużanie jego trwania do 30–45 minut w zależności od tolerancji. W grupie badanych chorych rozpoczynających trening w warunkach domowych ($n = 5$) nie stwierdzano tak nasilonej nietolerancji pionowej pozycji ciała, aby wymagali we wstępnej fazie treningu spania z uniesionym wezgłowiem łóżka.

Wyniki

Zgodnie z klasyfikacją VASIS, podczas diagnostycznego TP uzyskano typ kardiodepresyjny omdlenia wazowagalnego u 11 chorych, a mieszany u 4 badanych. Omdlenie wystąpiło u 6 chorych w fazie biernej, a u 9 po prowokacji nitrogliceryną. U badanych poddawanych treningowi pionizacyjnemu w okresie obserwacji nie występowały omdlenia wazowagalne. Cztery osoby w początkowym okresie treningu odczuwały mało nasilone cechy stanu przedomdleniowego, które jednak nie były powodem zaprzestania terapii. Podczas testu kontrolnego u 3 chorych przerwano test przedwcześnie (po 4, 14, i 36 minutach) z powodu objawów stanu przedomdleniowego. TP diagnostyczny wykonywano protokołem włoskim, a test kontrolny protokołem westminsterskim bez prowokacji. Podczas TP diagnostycznego nie stwierdzono zmiany stężenia NPY ($26,3 \pm 27,3$ vs. $31,6 \pm 30,0$ pg/ml, $p = ns.$). Po okresie treningu pionizacyjnego stwierdzano istotny statystycznie wzrost stężenia NPY w porównaniu z wartościami spoczynkowymi ($18,7 \pm 14,2$ vs. $38,9 \pm 41,5$ pg/ml, $p < 0,05$). Opisane zmiany przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Zmiana stężenia neuropeptydu Y podczas testu pochyleniowego diagnostycznego i kontrolnego

Fig. 1. The change of neuropeptide Y concentration during diagnostic and monitoring tilt testing

Omówienie

Trening pionizacyjny jest metodą leczenia omdleń wazowagalnych o ustalonej skuteczności, choć brak jest jednak na ten temat randomizowanych badań, a jego dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany [7–10]. Jako mechanizmy skuteczności postuluje się wzrost tolerancji pionizacji w ogóle, zmianę wrażliwości baroreceptorów,

wzrost progu wyzwalania odruchu wazowagalnego. Mechanizmy te określane niekiedy wspólnie jako desensytyzacja odruchu zakładają przyzwyczajenie układu krążenia do tolerancji pionizacji i brak indukcji reakcji neurokardiogennej w zwykłych sytuacjach [7]. Niewątpliwym skutkiem częstych pionizacji jest przewlekła aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron, co sprzyja utrzymaniu prawidłowej wolemii i zmniejsza skłonność do omdleń [11]. Nie jest znany jednak mechanizm, dla którego pionizacja w zwykłych warunkach codziennego życia nie wywiera takiego działania i chorzy ze złośliwym zespołem wazowagalnym mdleją przez wiele lat, a przestają po jednej lub kilku sesjach pionizacji zalecanej jako trening pionizacyjny.

Próg indukcji reakcji neurokardiogennej jest zapewne związany z podstawową oraz stymulowaną przez przyjęcie pionowej pozycji ciała aktywnością układu autonomicznego. Wydaje się, że skuteczności treningu pionizacyjnego należy szukać w takiej modyfikacji aktywacji współczulnej i przywspółczulnej pod wpływem pionizacji, że ta pierwsza nie osiąga wartości progowej i dlatego reakcja wazowagalna nie występuje. Może to wynikać z bezwzględnie mniejszej aktywności współczulnej lub względnej przewagi układu przywspółczulnego. Istotnym czynnikiem mogącym wpływać na stopień aktywacji współczulnej jest stan wypełnienia łóżyska naczyniowego tętniczego i żylnego oraz możliwości wazokonstrykcji w obu układach. Niewydolność tego mechanizmu była podkreślana poprzednio u niektórych chorych z omdleniami wazowagalnymi [12]. Wobec względnej lub bezwzględnej hipowolemii pionizacja powoduje odhamowanie odruchu z baroreceptorów tętniczych i aktywację współczulną, która w tych warunkach może wyzwolić odruch wazowagalny.

Przewlekły wpływ powtarzanej pionizacji na aktywność układu współczulnego jest trudny do oceny. Bezpośrednie badania stężenia obwodowych amin katecholowych we krwi są obarczone wieloma błędami związanymi z krótkim okresem ich półtrwania oraz ze złożoną kinetyką po wydzieleniu do szczeliny synaptycznej, co jest najprawdopodobniej przyczyną braku wzrostu ich stężenia po omdleniu wazowagalnym opisywanym przez niektórych autorów [13]. Badania wykonane podczas testu pochyleniowego u chorych mdlejących w mechanizmie wazowagalnym przemawiają za silną aktywacją noradrenergiczną w czasie pionizacji, znacznie jednak bardziej nasiloną aktywacją adrenergiczną, o której wielu autorów sądzi, że jest podstawowym mechanizmem indukcji reakcji wazowagalnej [1, 2]. Neuropeptyd Y jest neuroprzekaznikiem wydzielanym przez neu-

rony współczulne w odpowiedzi na silne lub długotrwałe pobudzenie układu współczulnego, takie jak np. bieg maratoński [6]. Neuropeptyd Y obecny w osoczu pochodzi głównie z zakończeń nerwów współczulnych naczyń narządów jamy brzusznej i serca, z których jest uwalniany do szczelin synaptycznych, skąd następnie przenika do krwi. Neuropeptyd Y przez bezpośrednie działanie kurczące naczynia, potencjalizację kurczącego naczynia działania noradrenaliny oraz działanie mitogenne na komórki mięśni gładkich naczyń podwyższa opór obwodowy, dlatego peptyd uważa się za substancję mogącą zapobiegać omdleniom odruchowym [5].

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad wpływem przedłużonej pionizacji podczas testu pochyleniowego, w tym prowadzącej do omdlenia wazowagalnego, na wydzielanie neuropeptydu Y. Nie obserwowano wpływu pionizacji na stężenie neuropeptydu Y u osób zdrowych i chorych na nadciśnienie tętnicze [14], choć wzrost stężenia wykazano w czasie pionizacji u zwierząt doświadczalnych [15]. W obserwowanej przez autorów grupie chorych test pochyleniowy, prowadzący do wystąpienia reakcji wazowagalnej i omdlenia w mechanizmie odruchowym, nie wywoływał wzrostu stężenia neuropeptydu Y, mimo niewątpliwej, silnej aktywacji układu współczulnego. Różnicę taką obserwowano dopiero po okresie treningu pionizacyjnego trwającego 1–3 miesiące. Aby właściwie ocenić uzyskane wyniki, należy podkreślić, że poza 3 przypadkami czas trwania te-

stu kontrolnego wynosił 45 minut – znacznie dłużej niż średni czas trwania testu diagnostycznego. Nie bez znaczenia może być mała liczba badanych chorych, co jest niewątpliwym ograniczeniem przedstawianej pracy. Wzrost stężenia NPY obserwowany po okresie treningu jest jednak istotny statystycznie i istnieją przesłanki teoretyczne przemawiające za przyczynową rolą tego procesu w braku występowania omdleń wazowagalnych pod wpływem treningu pionizacyjnego. Wykonane wcześniej przez autorów badania na mniejszej grupie chorych z omdleniami wazowagalnymi dały podobne wyniki [16].

Zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca jest bodźcem, który może wyzwać reakcję wazowagalną [17]. Może być wywołane hipowolemią lub redystrybucją krwi. We wcześniejszych badaniach wykazywano, że spadek ciśnienia wyzwolony przez reakcję wazowagalną jest spowodowany jedynie spadkiem oporu obwodowego [18]. Zastosowanie nowych metod, w tym pletyzmografii izotopowej, pozwoliło na wykazanie u chorych z omdleniami wazowagalnymi braku odruchowego skurczu naczyń żylnych na takie bodźce, jak wysiłek fizyczny czy stres umysłowy [12, 19, 20]. Wobec zróżnicowanej etiologii omdleń wazowagalnych u części chorych przyczyną może być upośledzona wazokonstrykcja zwłaszcza w układzie żylnym. Opisana grupa pacjentów wazowagalnych jest próbą przybliżenia problemu i pełniejszego poznania patofizjologii omdleń wazowagalnych i metod ich leczenia.

Piśmiennictwo

- [1] Huber KH, Weicker H, Jost J, Daikeler R, Kunz B, Kunz C: Humoral regulation of the orthostatic reaction. *Int J Sports Med* 1988, 9, Suppl. S103–S112.
- [2] Leonelli FM, Wang K, Evans JM, Patwardhan AR, Ziegler MG, Natale A, Kim CS, Rajkovich K, Knapp CF: False positive head-up tilt: hemodynamic and neurohumoral profile. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35, 188–193.
- [3] Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001, 22, 1256–1306.
- [4] Sander Jensen K, Secher NH, Astrup A, Christensen NJ, Giese J, Schwartz TW, Warberg J, Bie P: Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol* 1986, 251, R742–R748.
- [5] Han S, Yang CL, Chen X, Naes L, Cox BF, Westfall T: Direct evidence for the role of neuropeptide Y in sympathetic nerve stimulation-induced vasoconstriction. *Am J Physiol* 1998, 274, H290–294.
- [6] Michel MC, Rascher W: Neuropeptide Y: a possible role in hypertension? *J Hypertens* 1995, 13, 385–395.
- [7] Ector H, Reybrouck T, Heidebuchel H, Gewillig M, Van de Werf F: Tilt training: A new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *PACE* 1998, 21, 193–196.
- [8] Reybrouck T, Heidebuchel H, Van de Werf F, Ector H: Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, 23, 493–498.
- [9] Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A: Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. *Circulation* 1999, 100, 1798–1801.
- [10] Gajek J, Zyśko D, Mazurek W: Tilt training program in patients with vasovagal syncope. *Eur Heart J* 2004, 25, Suppl., 352 (abstract).
- [11] Gajek J, Zyśko D: Tilt training program influences the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) activity in patients with vasovagal syncope. *Eur Heart J* 2003, 24, Suppl., 266 (abstract).

- [12] **Thomson HL, Atherton JJ, Frederick AK, Frenneaux MP:** Failure of reflex venoconstriction during exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1996, 93, 953–959.
- [13] **Yamanouchi Y, Shehadeh AA, Fouad Tarazi FM:** Usefulness of plasma catecholamines during head-up tilt as a measure of sympathetic activation in vasovagal patients. *PACE* 1998, 21, 1539–1545.
- [14] **Veglio F, Schiavone D, Mengozzi G, Molino P, Chiandussi L:** Levels of plasma neuropeptide Y and other vasoactive substances during head-up tilt in normal and essential hypertensive subjects. *Clin Auton Res* 1995, 5, 67–70.
- [15] **Verwaerde P, Senard JM, Mazerolles M, Tran MA, Damase MC, Montastruc JL, Montastruc P:** Spectral analysis of blood pressure and heart rate, catecholamine and neuropeptide Y plasma levels in a new model of neurogenic orthostatic hypotension in dog. *Clin Auton Res* 1996, 6, 75–82.
- [16] **Gajek J, Zyśko D:** Wpływ treningu pochyleniowego na stężenie neuropeptydu Y u chorych na omdlenia wazowagalne. *Folia Cardiol* 2002, 9, 37 (streszczenia).
- [17] **Kinsella SM, Tuekey JP:** Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope. *Br J Anesth* 2001, 86, 859–868.
- [18] **Epstein SE, Stampfer M, Beiser D:** Role of the capacitance and resistance vessels in vasovagal syncope. *Circulation* 1968, 37, 524–533.
- [19] **Thomson HL, Lele SS, Atherton JJ, Wright KN, Stafford W, Frenneaux MP:** Abnormal forearm vascular response during dynamic leg exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1995, 92, 2204–2209.
- [20] **Manyari DE, Rose S, Tyberg JV, Sheldon R:** Abnormal reflex venous function in patients with neuromediated syncope. *JACC* 1996, 27, 1730–1735.

Adres do korespondencji:

Jacek Gajek
Katedra i Klinika Kardiologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław
e-mail: gajek33@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.01.2005 r.
Po recenzji: 7.03.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 7.03.2005 r.

Received: 31.01.2005
Revised: 7.03.2005
Accepted: 7.03.2005