

Μέθοδοι εκτίμησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στον καρδιαγγειακό ασθενή*

A. Κορδαλής
K. Τσιούφης
A. Κασιακόγιας
X. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κεντρική θέση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) στις φυσιολογικές ομοιοστατικές προσαρμογές του κυκλοφορικού συστήματος αλλά και η συμμετοχή του στην παθοφυσιολογία, παθογένεια και εξέλιξη μεγάλου μέρους της καρδιαγγειακής νοσολογίας, συμπεριλαμβανομένης και της υπέρτασης, είναι στις μέρες μας καλά τεκμηριωμένη. Μια σειρά από αιμοδυναμικές, φαρμακολογικές, βιοχημικές, νευροφυσιολογικές, νευροχημικές και νευροαπεικονιστικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί προκειμένου να εκτιμηθεί η διέγερση του ΣΝΣ. Οι πιο απλές από αυτές τις μεθόδους, όπως οι αιμοδυναμικές και βιοχημικές, χαρακτηρίζονται από μικρή επαναληψιμότητα και ευαισθησία ενώ εμπεριέχουν εγγενείς θεωρητικές αδυναμίες που δεν τις καθιστούν αμερόληπτες. Οι πιο άρτιες από τις παραπάνω τεχνικές, κυρίως νευροφυσιολογικές και φαρμακοδυναμικές, όπως η μικρονευρογραφία και η υπερχειλίση της νοραδρεναλίνης, στηρίζονται σε ισχυρές βιολογικές βάσεις που τις καθιστούν αξιόπιστες απαιτώντας ωστόσο υποδομές και τεχνικές δεξιότητες που τις απομακρύνουν από την καθημερινή κλινική πρακτική. Η απουσία μιας μεθόδου με τα χαρακτηριστικά του «χρυσού κανόνα» επιβάλλει τη συνδυασμένη και συμπληρωματική χρήση τους για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναγνωρίζοντας την κεντρική θέση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) στη διατήρηση της ομοιοστασίας γενικά, και στις ομοιοστατικές προσαρμογές του κυκλοφορικού συστήματος ειδικότερα, αναφέρεται ως παράδοξο η απουσία μίας ευρέως διαδεδομένης και απλής, ως προς την εφαρμογή και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, μεθόδου για την εκτίμηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Η παραδοξότητα αυτή ωστόσο εξηγείται από την ανατομική και λειτουργική πολυπλοκότητα του ΣΝΣ. Από την εποχή των πρωτοποριακών μελετών του Pavlov επάνω στην επίδραση της διέγερσης του ΣΝΣ στο κυκλοφορικό σύστημα, η εκτίμηση της λειτουργικότητας του ΣΝΣ παραμένει ένα από τα κυριότερα πεδία της καρδιαγγειακής έρευνας. Σε όλη αυ-

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.
Θεσσαλονίκη

* Το πρωτόκολλο αυτό έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Αντιπρωτασιακή Εταιρεία.

Πίνακας 1. Μέθοδοι για την εκτίμηση της διέγερσης του ΣΝΣ.

1. Αιμοδυναμικές παράμετροι ηρεμίας (Αρτηριακή Πίεση, Καρδιακή Συχνότητα)
2. Αιμοδυναμικές παράμετροι μετά από διέγερση (cold pressor test, ισομετρική άσκηση, ψυχικό stress)
3. Νοραδρεναλίνη πλάσματος, ούρων
4. Φασματική ανάλυση καρδιακής συχνότητας
5. Φαρμακοκινητική της νοραδρεναλίνης (spill over)
6. Μικρονευρογραφία
7. Νευροαπεικόνιση (PET, SPECT)

τή τη διαδρομή μια σειρά από αιμοδυναμικές, φαρμακολογικές, βιοχημικές, νευροφυσιολογικές, νευροχημικές και νευροαπεικονιστικές μέθοδοι (Πίν. 1) έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί προκειμένου να εκτιμηθεί η διέγερση του ΣΝΣ¹. Οι μέθοδοι αυτοί ήταν που τεκμηρίωσαν τη συμμετοχή του ΣΝΣ στην παθοφυσιολογία, παθογένεια και εξέλιξη μεγάλου μέρους της καρδιαγγειακής νοσολογίας (ιδιοπαθής υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες)^{2,3}. Στις μέρες μας μερικές από αυτές τις μεθόδους θεωρούνται παρωχημένες και αναξιόπιστες, ενώ άλλες, όπως η μικρονευρογραφία και η υπερχείλιση (spill over) της νοραδρεναλίνης, αποτελούν τα πιο αξιόπιστα και χρήσιμα εργαλεία που διαθέτουμε για τη διερεύνηση της αδρενεργικής επίδρασης στην καρδιά και την περιφερική κυκλοφορία.

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η διέγερση του ΣΝΣ στο επίπεδο της καρδιάς και των αγγείων έχει προσεγγιστεί στο παρελθόν με την απάντηση της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ) και της Καρδιακής Συχνότητας (ΚΣ) σε τυποποιημένα ερεθίσματα όπως η ισομετρική άσκηση, το ψυχικό στρες και η βύθιση της άκρας χειρός σε ψυχρό νερό (cold pressor test)^{4,5}. Η απάντησή στα παραπάνω ερεθίσματα εμπλουτίστηκε στο πέρασμα του χρόνου με τη δυνατότητα της άμεσης καταγραφής αιμοδυναμικών παραμέτρων στο επίπεδο της στεφανιαίας, νεφρικής και σπλαχνικής κυκλοφορίας⁶⁻⁸. Παρότι ελπιδοφόρα αρχικά, στο πέρασμα του χρόνου αναδείχθηκαν πολλαπλές ανεπάρκειες της αιμοδυναμικής προσέγγισης στην αντικειμενική εκτίμηση της αδρενεργικής δραστηριότητας, οι οποίες κυρίως εντοπίζονται στη μειωμένη επαναληψιμότητα των αιμοδυναμικών απαντήσεων στα ίδια ερεθίσματα και στην έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στις αιμοδυναμικές απαντήσεις σε διαφορε-

τικά ερεθίσματα^{9,10}. Επιπλέον, οι απαντήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων στα στρεσογόνα ερεθίσματα μπορεί να ενισχύονται από υποκείμενες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του τοιχώματος των αγγείων, όπως η υπερτροφία στα πλαίσια της υπέρτασης, αποτελώντας έτσι επιφανόμενο και όχι άμεση επίδραση της ενεργοποίησης του ΣΝΣ. Τέλος, όσον αφορά την ΚΣ, η αναγωγή των συμπερασμάτων στην επίδραση του ΣΝΣ είναι επισφαλής γιατί τόσο η ΚΣ ηρεμίας, όσο και η απάντηση της ΚΣ σε τυποποιημένα ερεθίσματα δεν εξαρτάται μόνο από το ΣΝΣ αλλά από τη συνισταμένη της δράσης του ΣΝΣ και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος καθώς και του επιπέδου έκφρασης ή αναστολής των καρδιακών αδρενεργικών υποδοχέων¹¹. Η παραπάνω παρατήρηση επιβεβαιώνεται από την περιορισμένη συσχέτιση που εμφανίζει η ΚΣ με άλλους δείκτες αδρενεργικής ενεργοποίησης¹². Μερικές από τις εγγενείς αδυναμίες της ΚΣ ως μεθόδου εκτίμησης της συμπαθητικής ενεργοποίησης προσπάθησαν να προσεγγιστούν με τη φασματική ανάλυση της ΚΣ, μέθοδο την οποία θα παρουσιάσουμε παρακάτω.

ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΥΡΩΝ

Η νοραδρεναλίνη (NA) πλάσματος είναι πιθανότατα η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος για την εκτίμηση της αδρενεργικής διέγερσης σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις και αυτό οφείλεται στην ευκολία κυρίως της μεθόδου. Θεωρητικά, σε φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση της NA στην αγγειακή δεξαμενή ελαττώνεται όταν η συμπαθητική δραστηριότητα είναι μειωμένη, και αυξάνει προοδευτικά όταν το ΣΝΣ ενεργοποιείται, όπως για παράδειγμα στην έγερση και την άσκηση διαφόρων επιπέδων έντασης¹³. Ωστόσο, η μέθοδος χαρακτηρίζεται από σημαντικές αδυναμίες τόσο στο επίπεδο της επαναληψιμότητας και της ευαισθησίας, όσο και στο φυσιολογικό υπόστρωμα που την υποστηρίζει. Οι μετρήσεις της NA πλάσματος χαρακτηρίζονται από περιορισμένη ενδο- και μεταξύ-εργαστηρίων επαναληψιμότητα ανεξαρτήτως της βιοχημικής μεθόδου που χρησιμοποιείται¹⁴, ενώ η επαναληψιμότητα της μεθόδου είναι μειωμένη και στο επίπεδο των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στο ίδιο υποκείμενο κάτω από τυποποιημένες συνθήκες σε διαφορετικές χρονικές στιγμές¹⁵. Επιπρόσθετα, η ευαισθησία της μεθόδου για την ανίχνευση της αυξημένης

συμπαθητικής δραστηριότητας είναι περιορισμένη σε σύγκριση με αυτή άλλων καθιερωμένων τεχνικών όπως η μικρονευρογραφία¹⁵. Όσον αφορά το φυσιολογικό υπόστρωμα, η NA πλάσματος δεν είναι παρά ένα κλάσμα της ποσότητας που εκκρίνεται από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις, το υπόλοιπο της οποίας μεταβολίζεται ή επαναπροσλαμβάνεται¹⁶. Αυτή η υποκείμενη βιολογία πιθανότατα εξηγεί τη μειωμένη ευαισθησία της μεθόδου, καθώς μικρές μεταβολές της δραστηριότητας του ΣΝΣ μπορούν να επιφέρουν αγγειακές δράσεις χωρίς ωστόσο μεταβολή στη συγκέντρωση της NA πλάσματος. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου μπορεί κανείς να προσμετρήσει το ότι αποτελεί μία από τις πιο απλές και ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές για την εκτίμηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Συνοψίζοντας, τα υπάρχοντα πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η NA πλάσματος δεν αντανακλά αμερόληπτα τις αλλαγές της αδρενεργικής δραστηριότητας ούτε επιτρέπει την διάκριση ανάμεσα στους κεντρικούς (διέγερση ΣΝΣ) και περιφερικούς μηχανισμούς (μειωμένη κάθαρση) αύξησης των επιπέδων του νευροδιαβιβαστή στο πλάσμα.

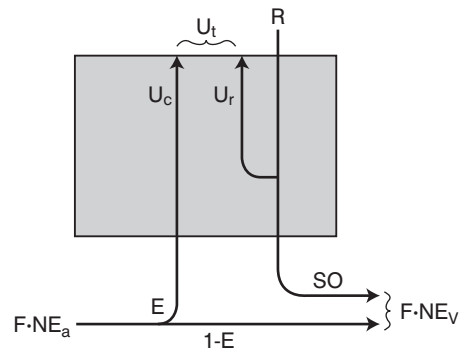
Η μέτρηση των επιπέδων της NA, της αδρεναλίνης και των προδρόμων τους ή των μεταβολιτών τους στα ούρα 24ώρου έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την εκτίμηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ¹⁷. Η προσέγγιση αυτή ωστόσο προσφέρει μια στατική εικόνα της συμπαθητικής δραστηριότητας και δεν επιτρέπει την εκτίμηση των άμεσων επιδράσεων της συμπαθητικής διέγερσης. Επιπρόσθετα είναι αδύνατο να προσδιοριστεί πιο ποσοστό της απεκκρινόμενης στα ούρα NA προέρχεται από το πλάσμα και πιο από τις νεφρικές συμπαθητικές νευρικές απολήξεις, ενώ παράλληλα η απέκκριση της NA στα ούρα εξαρτάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και ως εκ τούτου δεν μπορεί αξιόπιστα να μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία¹⁸.

SPILL OVER THE NORADRENALINHS

Όπως αναφέραμε προηγουμένως η συγκέντρωση της NA στο πλάσμα δεν εξαρτάται μόνο από την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή από τις νευρικές απολήξεις αλλά και από την κάθαρση αυτού. Αυτός ο περιορισμός ωστόσο παρακάμφθηκε από την τεχνική που ανέπτυξε ο Esler και οι συνεργάτες του και στην οποία η κάθαρση της NA υπολογίζεται μέσω της χορήγησης ραδιοσημασμέ-

νης NA, συνηθέστερα τριτωμένης, και της εφαρμογής της μεθόδου της ισοτοπικής αραίωσης¹⁷ (Εικ. 1). Ακόμα και σε αυτή την περίπτωση όμως δεν υπολογίζεται το ποσοστό της NA που επαναπροσλαμβάνεται από τα νευρικά κύτταρα πριν εισαχθεί στην συστηματική κυκλοφορία και για το λόγο αυτό έχουν προταθεί μέθοδοι που προσπαθούν να εκτιμήσουν και αυτή την παράμετρο μέσω του υπολογισμού της τριτωμένης νορμεταναφρίνης (μεταβολίτης της NA) ή να την απαλείψουν μέσω της χορήγησης δεσιπραμίνης που αναστέλλει την επαναπρόσληψη της NA^{19,20}.

Επιπρόσθετα, η μέθοδος αυτή δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης της συμπαθητικής δραστηριότητας σε τοπικό επίπεδο. Όπως είναι γνωστό η διεγερση του ΣΝΣ χαρακτηρίζεται από χωρική ετερογένεια, έτσι ώστε οι συμπαθητικές εκφορτίσεις



Εικ. 1. Διαγραμματική αναπαράσταση του τρόπου υπολογισμού της απεκκρίσεως, επαναπρόσληψης και υπερχείλισης (spillover) νοραδρεναλίνης (NE). Το γινόμενο της συγκέντρωσης της NE στο αρτηριακό πλάσμα (NE_a) με τη ροή (F) ισοδυναμεί με το ρυθμό που η αρτηριακή NE εισέρχεται στο ενιαίο διαμέρισμα της τριχοειδικής κυκλοφορίας και τον διάμεσο χώρο. Η απελευθέρωση NE από τις νευρικές απολήξεις (R) είναι η μόνη άλλη πηγή NE που εισέρχεται σε αυτό το χώρο. Η NE που απομακρύνεται από το διάμεσο χώρο με επαναπρόσληψη (U_t) αποτελείται από ένα ποσοστό (E) της αρτηριακής εισροής (U_c) και ένα μέρος της απεκκρινόμενης NE (U_r). Η απορροφή της NE στο φλεβικό πλάσμα, που προσδιορίζεται από το γινόμενο της ροής (F) με τη φλεβική συγκέντρωση NE (NE_v), είναι το άθροισμα του ποσοστού της NE που δεν απορροφάται κατά τη διέλευση του αίματος από τους ιστούς ($1-E$) και του κλάσματος της απεκκρινόμενης NE που υπερχείλιζεται (spills over) στο πλάσμα (SO). Επειδή η τριτωμένη (ραδιοσημασμένη) NE ($[^3H]NE$) εισέρχεται μόνο με την αρτηριακή ροή, το E μπορεί να υπολογιστεί από το ποσοστό απορρόφησης της ραδιοσημασμένης NE ($E = 1 - [^3H]NE_v / [^3H]NE_a$). Έτσι μπορούμε να σχηματίσουμε μία εξίσωση με μόνο άγνωστο το SO .

σε κάποια όργανα μπορεί να είναι αυξημένες ενώ ταυτόχρονα σε άλλα αμετάβλητες ή και μειωμένες²¹. Μέσω καθετηριασμού της φλεβικής απορροής του οργάνου μπορεί να υπολογιστεί ο ειδικός για το όργανο ρυθμός υπερχείλισης της ΝΑ και να εκτιμηθεί η συμπαθητική δραστηριότητα σε τοπικό επίπεδο (π.χ. καρδιά μέσω καθετηριασμού του στεφανιαίου κόλπου, νεφρός μέσω καθετηριασμού της νεφρικής φλέβας). Ωστόσο η μέθοδος αυτή παρουσιάζει και μειονεκτήματα τα οποία κυρίως εντοπίζονται στον επεμβατικό της χαρακτήρα, τη χρήση ραδιοσημασμένων ουσιών και την αδυναμία διενέργειας δυναμικών μετρήσεων.

ΜΙΚΡΟΝΕΥΡΟΓΡΑΦΙΑ

Κοινή αντίληψη των νευροφυσιολόγων των αρχών του προηγούμενου αιώνα αποτελούσε η ανάγκη για μια άμεση ανάλυση της δραστηριότητας των συμπαθητικών νευρικών κυττάρων καθώς ήταν επισφαλές να εξάγεις συμπεράσματα για τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά από την ανάλυση των απαντήσεων των οργάνων που νευρώνουν. Η μικρονευρογραφία είναι η μέθοδος που αναπτύχθηκε αρχικά στα μέσα της δεκαετίας του 60, στην Uppsala της Σουηδίας από τους Hagbarth και Valbo για τη διαδερμική καταγραφή της δραστηριότητας των νευρικών ινών²² και αποτελεί τη μόνη διαθέσιμη μέθοδο για την άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρών των μυών (MSNA) στους ανθρώπους. Έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί σε πλήθος ερευνητικών πεδίων της φυσιολογίας, νευροφυσιολογίας και κλινικής ιατρικής, με προεξάρχουσα θέση να κατέχει η μελέτη της επίδρασης του ΣΝΣ στο καρδιαγγειακό σύστημα γενικά και στην υπέρταση ειδικότερα.

Από τεχνικής απόψεως η μέθοδος είναι ιδιαίτερα απαιτητική αφού απαιτείται άμεση παρακέντηση συνηθέστερα του περνιαίου ή βραχιόνιου νεύρου. Η καταγραφή του MSNA στη συντριπτική πλειοψηφία των καρδιαγγειακών μελετών γίνεται από το περνιαίο νεύρο. Προκειμένου η μέθοδος να χαρακτηρίζεται από υψηλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων θα πρέπει να διενεργείται κάτω από τυποποιημένες συνθήκες που αφορούν τόσο στο χώρο της μελέτης όσο και στη θέση του ασθενούς. Προτιμούνται ήσυχοι χώροι που διασφαλίζουν την ηρεμία του εξεταζόμενου, ο οποίος πρέπει να βρίσκεται σε ύπτια θέση ώστε να εξασφαλίζεται στερεοτυπική θέση των ποδιών χωρίς καμία μυϊκή

δραστηριότητα²³. Για την εξάλειψη της συγχρητικής επίδρασης του κινγκάδιου ρυθμού προτείνεται η διενέργεια της καταγραφής σε σταθερή ώρα²⁴. Για την εφαρμογή της μικρονευρογραφίας και επειδή τα καταγραφόμενα δυναμικά είναι χαμηλά, απαιτείται ενίσχυση (2×10^4) και φιλτράρισμα (0.3-3 kHz) του σήματος με κατάλληλο ενισχυτή καθώς και ψηφιοποίηση (10 kHz) από ψηφιακό μετατροπέα σήματος. Τα δυναμικά αποθηκεύονται και αναλύονται από ειδικό λογισμικό^{25,26}. Για την καταγραφή του σήματος απαιτείται η χρήση κατάλληλων μονωμένων και αποστειρωμένων ηλεκτροδίων από βολφράμιο με διάμετρο άκρου 5-15 μm ^{26,27}. Η εντόπιση του περνιαίου νεύρου γίνεται μέσω διαδερμικής διέγερσης (0.2 ms, 1 Hz) στην περιοχή της κεφαλής της περόνης με καθετήρα (2 mm διάμετρος) συνδεδεμένο με ειδικό διεγέρτη. Μετά τη χαρτογράφηση το ηλεκτρόδιο από βολφράμιο εισέρχεται στο περνιαίο νεύρο διαδερμικά και ηλεκτρική διέγερση χρησιμοποιείται προκειμένου να εντοπιστεί μία μυϊκή δεσμίδα· μικροχειρισμοί του ηλεκτροδίου γίνονται έως ότου καταγραφούν αυτόματα δυναμικά. Ένα δεύτερο ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετείται υποδερματικά σε απόσταση 2-3 cm. Η επιβεβαίωση της καταγραφής του σωστού σήματος (MSNA) στηρίζεται στα παρακάτω κριτήρια²⁸: α) ήπια ηλεκτρική διέγερση προκαλεί μυϊκή σύσπαση αλλά όχι παραισθησία ή πόνο, β) οι ριπές αυξάνουν με την πρόκληση άπνοιας ή χειρισμού Valsava αλλά όχι κατόπιν ακουστικού ερεθίσματος και γ) προσαγωγή σήματα καταγράφονται από την παθητική διάταση του μυός. Μετά την ανάλυση του σήματος το MSNA εκφράζεται είτε ως συχνότητα ριπών (αριθμός ριπών / λεπτό) είτε ως αριθμός ριπών ανά 100 σφύξεις. Έχουν προταθεί ακόμα το μέσο τυποποιημένο εύρος ριπής (τυποποιημένο ως προς το μέγιστο εύρος ριπής κατά τη διάρκεια της καταγραφής) καθώς και το άθροισμα του τυποποιημένου εύρους ριπών στη διάρκεια ενός λεπτού²⁹.

Όπως γίνεται εύκολα κατανοητό από τα παραπάνω το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι προσφέρει άμεση και συνεχή καταγραφή της αδρενεργικής διέγερσης στο κυκλοφορικό σύστημα των σκελετικών μυών, επιτρέποντας και τη δυναμική αξιολόγηση της δράσης του ΣΝΣ μετά την πρόκληση διαφόρων ερεθισμάτων. Το δεύτερο μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ασφάλεια, καθώς ήπια παραισθησία εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο από το 10% των ατόμων που υποβάλλονται στην εξέταση και συνήθως αποδράμει μέσα σε μία εβδομάδα³⁰. Τέλος, τα αποτελέσματα της

καταγραφής χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλή επαναληψιμότητα τόσο στους υγιείς όσο και στους υπερτασικούς και τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς τροποποίηση της αγωγής τους, σε μεσοδιαστήματα ημερών, εβδομάδων, μηνών ακόμα και χρόνων^{15,31,32}, δεικνύοντας ότι οι μετρήσεις αντανakλούν μια σταθερή και χαρακτηριστική για κάθε άτομο συμπαθητική δραστηριότητα.

Στους περιορισμούς της μεθόδου πρέπει πρωτίστως να αναφερθεί το γεγονός ότι το εύρος των ριπών δεν μπορεί εύκολα να συγκριθεί ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα εξαιτίας της εξάρτησής του από τη σχετική θέση του καταγραφικού ηλεκτροδίου και των νευρικών ινών. Το πρόβλημα αυτό προσεγγίζεται με τη μέτρηση της συχνότητας των ριπών στη μονάδα του χρόνου ή αναφορικά με την καρδιακή συχνότητα (π.χ. αριθμός ριπών ανά 100 καρδιακούς κύκλους) παρακάμπτοντας το εύρος της ριπής²⁹. Ωστόσο, η συχνότητα των ριπών είναι μόνο μέρος της εικόνας και επιπρόσθετες πληροφορίες προσφέρονται τόσο από το μέγεθος της ριπής όσο και από τη διάρκειά της που φαίνεται να ρυθμίζονται από διαφορετικούς μηχανισμούς³³. Η τυποποίηση του σήματος ως προς το μέγιστο εύρος ριπής κατά τη διάρκεια της καταγραφής καθώς και το άθροισμα του τυποποιημένου εύρους ριπών στη διάρκεια ενός λεπτού μεταφέρουν την παραπάνω πληροφορία, ωστόσο αυτή η προσέγγιση δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση παρεμβάσεων που αλλάζουν το εύρος ριπής γιατί η τυποποίηση θα απορροφήσει την όποια αλλαγή³⁴. Επιπλέον, η τεχνική δεν παύει να είναι επεμβατική και σύνθετη, παραμένοντας ωστόσο λιγότερο επεμβατική σε σχέση με άλλες καθιερωμένες τεχνικές, όπως το spill over της νοραδρεναλίνης που απαιτεί καθητηριασμό της νεφρικής φλέβας και χρήση ραδιοσημασμένων ουσιών. Επιπρόσθετα, παρότι η τεχνική επιτρέπει τόσο τη στατική όσο και τη δυναμική αξιολόγηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ δεν παύει να εκτελείται σε εργαστηριακό περιβάλλον περιορίζοντας την αναγωγή των ευρημάτων στην καθημερινή δραστηριότητα. Τέλος, η καταγραφή της διέγερσης του ΣΝΣ στα τοπικά αγγειακά συστήματα των σκελετικών μυών εγείρει αμφιβολίες σχετικά με τις δυνατότητες γενίκευσης των ευρημάτων στο σύνολο του οργανισμού, δεδομένου ότι αποτελούν μόνο ένα τμήμα της περιφερικής κυκλοφορίας. Αναφορικά με την τελευταία επισήμανση, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ισχυρές συσχετίσεις ανάμεσα στην αξιολόγηση της διέγερσης του ΣΝΣ με τη μέθοδο της μικρονευρο-

γραφίας στο περωναίο νεύρο και του spill over της νοραδρεναλίνης στα τοπικά συστήματα του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών, τουλάχιστον σε υγιείς³⁵⁻³⁷. Όσον αφορά τους πληθυσμούς με παθολογία, το εύρημα της μείωσης του MSNA μετά από κατάλυση της νεφρικής συμπαθητικής νεύρωσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση³⁸ καταδεικνύει την πιθανότητα η καταγραφή του MSNA να αντανakλά τη γενικότερη αδρενεργική δραστηριότητα του οργανισμού³⁹. Τέλος, η άμεση καταγραφή της εκφόρτισης των συμπαθητικών νεύρων αντανakλά μόνο την κεντρική συμπαθητική εκροή και αποτελεί μόνο ένα μέρος του καταρράκτη των γεγονότων που οδηγούν στις αδρενεργικές προσαρμογές του καρδιαγγειακού συστήματος και οι οποίες εν μέρει οφείλονται στην ενεργοποίηση περιφερικότερων μηχανισμών, όπως της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και της απελευθέρωσης ΝΑ από τις νευρικές απολήξεις λόγω της δράσης της αγγειοτενσίνης¹.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

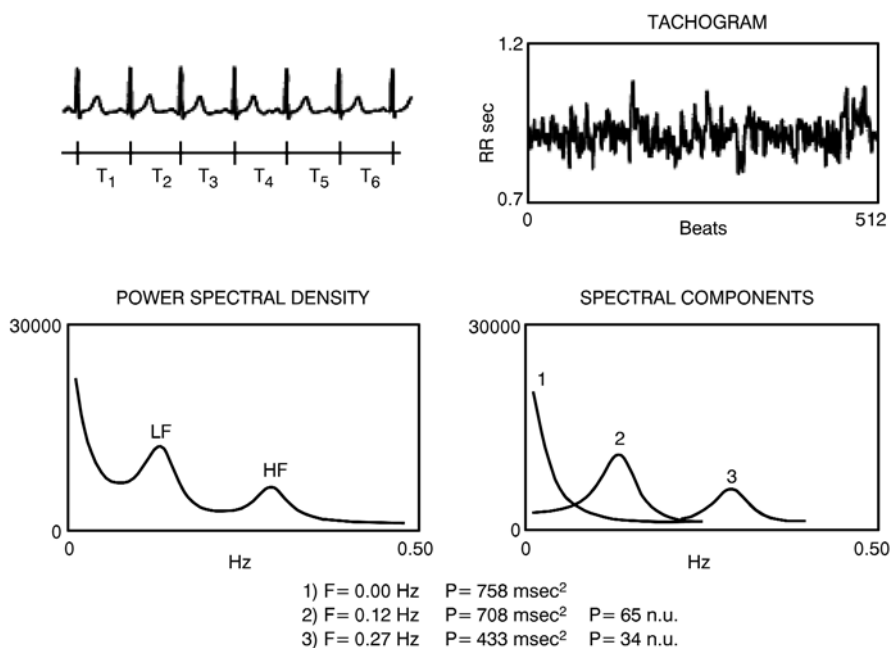
Η ΚΣ απαντά δυναμικά σε φυσιολογικές διακυμάνσεις του οργανισμού που διαμεσολαβούνται μέσω του αυτονόμου νευρικού συστήματος⁴⁰, έτσι ώστε ακόμα και στην ηρεμία να παρουσιάζει κυκλικές διακυμάνσεις⁴¹. Η νευρική ρύθμιση της ΚΣ προκύπτει από την αλληλεπίδραση του ΣΝΣ και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στις περισσότερες φυσιολογικές καταστάσεις η ενεργοποίηση του ενός συνοδεύεται από την αναστολή του άλλου. Η συμπαθοβαγοτονική ισορροπία ρυθμίζεται από τρεις κυρίως συνισταμένες: α) την κεντρική νευρική ενεργοποίηση, β) τους περιφερικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης και γ) τους περιφερικούς διεγερτικούς μηχανισμούς μέσω θετικής ανατροφοδότησης⁴². Η υπόθεση ότι αυτή η ισορροπία αντανakλάται μέσα στη μεταβλητότητα της ΚΣ αποτελεί το θεωρητικό υπόβαθρο της χρήσης της ως μεθόδου εκτίμησης της συμπαθητικής δραστηριότητας. Στηρίζεται λοιπόν στην ιδέα ότι η ΚΣ δεν μπορεί μόνο να εκφραστεί ως συνάρτηση του χρόνου, αλλά και ως συνάρτηση του ρυθμού μεταβολής της.

Η μεταβλητότητα της ΚΣ μπορεί να μετρηθεί τόσο κάτω από ελεγχόμενες, τυποποιημένες εργαστηριακές συνθήκες, για βραχύ χρονικό διάστημα, πριν και μετά από ερεθίσματα όπως η ανάκλιση και η χορήγηση φαρμάκων, όσο και για μεγαλύτε-

ρο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων στα πλαίσια της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής του ρυθμού^{43,44}. Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας της ΚΣ μπορούν να ταξινομηθούν σε χρονικές, γεωμετρικές, μη γραμμικές και φασματικές⁴⁵. Η φασματική ανάλυση της συχνότητας μας πληροφορεί για τον τρόπο που η ισχύς (διακύμανση) της ΚΣ κατανέμεται στα διάφορα φάσματα συχνότητων. Τα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη φασματική ανάλυση είναι τόσο παραμετρικά όσο και μη παραμετρικά, με συνηθέστερη τη μη παραμετρική μέθοδο της ανάλυσης Fourier⁴⁵. Από το ηλεκτροκαρδιογραφικό σήμα ένα λογισμικό αναλύει και αποθηκεύει τα χρονικά διαστήματα μεταξύ συνεχόμενων RR διαστημάτων, σχηματίζοντας με αυτόν τον τρόπο το ταχύγραμμα. Πάνω στο ταχύγραμμα εφαρμόζεται η μαθηματική μέθοδος (συνηθέστερα ανάλυση Fourier) για την ανεύρεση του αριθμού, της συχνότητας και του πλάτους των ταλαντούμενων συναρτήσεων η συνισταμένη των οποίων μας ξαναδίνει το ταχύγραμμα⁴² (Εικ. 2).

Η εφαρμογή της μεθόδου στον άνθρωπο μας

δίνει δύο (βραχυχρόνιες καταγραφές) ή τρεις (24ωρη καταγραφή) συναρτήσεις με υψηλή (μέγιστο από 0.15-0.40 Hz), χαμηλή (μέγιστο από 0.04-0.15 Hz) ή πολύ χαμηλή συχνότητα⁴¹. Από φυσιολογικής απόψεως, η υψηλής συχνότητας (ΥΣ) διακύμανση αντανακλά την επίδραση της αναπνοής στη μεταβολή των RR διαστημάτων (αναπνευστική αρρυθμία) μέσω των απαγωγών καρδιακών πνευμονογαστρικών ιών και καταργείται με τη χορήγηση ατροπίνης, ενώ η αλλαγή της αναπνευστικής συχνότητας οδηγεί σε αλλαγή της συχνότητας της συνάρτησης^{46,47}. Η χαμηλής συχνότητας (ΧΣ) διακύμανση αντανακλά την επίδραση των τασεοαντανακλαστικών μηχανισμών μέσω συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νευρικών ιών. Η δοκιμασία ανακλίσεως τυπικά προκαλεί μια αύξηση στην ισχύ (συνολική διακύμανση) της ΧΣ και μια παράλληλη μείωση στην ισχύ της ΥΣ^{48,49}. Η ατροπίνη σχεδόν καταργεί τη διαγραμματική κορυφή της ΧΣ ενώ ο αποκλεισμός των β-υποδοχέων προλαμβάνει την αύξηση της ισχύος⁴⁸. Το φυσιολογικό υπόστρωμα της διακύμανσης πολύ χαμηλής συχνότητας είναι πιο ασαφές και σε κλινικές και πειραματικές μελέτες έχει φανεί ότι η ισχύς της μειώνεται με τη χορήγηση ατροπίνης και



Εικ. 2. Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου που χρησιμοποιείται για τη φασματική ανάλυση της διακύμανσης των RR διαστημάτων. Από το ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας (πάνω αριστερά εικόνα) το πρόγραμμα υπολογίζει τα RR διαστήματα και τα αποθηκεύει ως συνάρτηση των καρδιακών κύκλων που αναλύονται σχηματίζοντας το ταχύγραμμα (πάνω δεξιά εικόνα). Από το ταχύγραμμα η φασματική ανάλυση αναδεικνύει δύο κύριες συνιστώσες, μία χαμηλής συχνότητας (2), μία υψηλής συχνότητας (3) και μία τρίτη πολύ χαμηλής συχνότητας (1). Το λογισμικό υπολογίζει για κάθε συνιστώσα την κεντρική συχνότητα (F) και την ισχύ (P) σε απόλυτες τιμές (msec²) και σε τυποποιημένες μονάδες (n.u.). Σημειώνεται ότι η ισχύς (διακύμανση) ισούται με το εμβαδό κάτω από την καμπύλη.

την αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης^{50,51}, ενώ φαίνεται να επηρεάζεται και από τους μηχανισμούς της θερμορύθμισης, τη φυσική δραστηριότητα και τις διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο^{52,53}.

Πολλαπλοί μετασχηματισμοί της διακύμανσης ΧΣ και ΥΣ έχουν προταθεί για την εκτίμηση της συμπαθητικής διέγερσης, όπως η τυποποίησή τους και ο λόγος ΧΣ/ΥΣ. Αυτές οι προσεγγίσεις στηρίζονται σε μια απλοποιημένη προσέγγιση της αυτόνομης ρύθμισης της ΚΣ όπου η δράση του ΣΝΣ και του παρασυμπαθητικού προσεγγίζονται συμπληρωματικά. Θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι οι συνισταμένες της συνολικής διακύμανσης της ΚΣ και οι λόγοι τους, δεν αντανακλούν την ένταση των παραγόντων που τις ρυθμίζουν αλλά το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης που εξηγούν και το οποίο μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη συμμετοχή των υπολοίπων παραμέτρων⁴⁵. Ερωτήματα για την ερμηνεία της φασματικής ανάλυσης της ΚΣ προκύπτουν και από δεδομένα που αναδεικνύουν πολύ πτωχή συσχέτιση ανάμεσα σε αυτή τη μέθοδο και το spill over της ΝΑ ή τη μικρονευρογραφία^{15,23,42}. Τα ερωτήματα αυτά ενισχύονται και από τη σχετικά χαμηλή επαναληψιμότητα αλλά και ευαισθησία της μεθόδου καθώς δεν ανίχνευσε συμπαθητική διέγερση σε καταστάσεις με γνωστή συμπαθητική ενεργοποίηση^{54,55}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μέθοδοι που ανασκοπήθηκαν παραπάνω αναδεικνύουν την απουσία μιας μεθόδου που να έχει τα χαρακτηριστικά του «χρυσού κανόνα». Οι πιο απλές από αυτές, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη, εμπεριέχουν σημαντικές θεωρητικές αδυναμίες και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επισφαλή συμπεράσματα. Οι πιο άρτιες από αυτές, όπως το spill over της ΝΑ και η μικρονευρογραφία, στηρίζονται σε ισχυρές βιολογικές βάσεις που τις καθιστούν αντικειμενικές, αλλά χαρακτηρίζονται από τεχνικές δυσκολίες που τις απομακρύνουν από την κλινική και τις τοποθετούν στην ερευνητική πρακτική. Οι ενδογενείς θεωρητικές και τεχνικές αδυναμίες που παρουσιάζει η κάθε μία από τις παραπάνω μεθόδους οδηγούν στην ανάγκη συνδυασμένης και συμπληρωματικής χρήσης τους προκειμένου να εξαχθούν αμερόληπτα συμπεράσματα. Πρέπει εξάλλου να αναγνωρίσουμε ότι παρά τις όποιες ανεπάρκειές τους, αυτές ήταν οι μέθοδοι που τεκμη-

ρίωσαν τον κεντρικό ρόλο του ΣΝΣ στη φυσιολογία της κυκλοφορίας και τη συμμετοχή του στην παθογένεια σημαντικών καρδιαγγειακών νόσων.

SUMMARY

Kordalis A, Tsioufis C, Kasiakogias A, Stefanadis C. Methods for the assessment of Sympathetic Nervous System activity in the cardiovascular patient. Arterial Hypertension 2011; 20: 87-95.

The central role of Sympathetic Nervous System (SNS) in the homeostatic regulation of circulation and its participation in the pathogenesis and progression of several cardiovascular diseases, including hypertension, is well established. A number of haemodynamic, pharmacological, biochemical, neurophysiological, neurochemical and neural imaging techniques have been developed for the assessment of SNS activation. The simple haemodynamic and biochemical techniques, although clinically available, are characterized by important biological limitations and reduced reproducibility and sensitivity. The more complex neurophysiological and pharmacodynamic techniques, such as microneurography and noradrenaline spill-over, are based on a solid theoretical background providing a more reliable estimation of SNS activity. The highly demanding technical prerequisites of these sophisticated methods avert their use in the clinical setting. In the absence of a “gold standard” technique, the combined and complementary use of the above methods could minimize their intrinsic limitations.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancía G, et al. Methods to quantify sympathetic cardiovascular influences. Eur Heart J 1998; 19 Suppl F: p. F7-13.
2. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The ‘neuroadrenergic hypothesis’ in hypertension: current evidence. Exp Physiol, 2010; 95: 581-6.
3. Goldsmith SR, Sobotka PA, Bart BA. The sympathorenal axis in hypertension and heart failure. J Card Fail 2010; 16: 369-73.
4. Brod J, et al. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. Clin Sci 1959; 18: 269-79.
5. Thomas CB, Stanley JA, Kendrick MA. Observations on some possible precursors of essential hypertension and coronary artery disease. VII. The subjective reaction to the cold pressor test as expressed in the verbal response. J Chronic Dis 1961; 14: 355-65.
6. Middlekauff HR, et al. Evidence for preserved cardiopulmonary baroreflex control of renal cortical blood flow in

- humans with advanced heart failure. A positron emission tomography study. *Circulation* 1995; 92: 395-401.
7. *Nabel EG, et al.* Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77: 43-52.
 8. *Schindler TH, et al.* Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing: contrasting myocardial blood flow responses to short- and long-term vitamin C administration. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 814-22.
 9. *Parati G, et al.* Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man. *Clin Sci (Lond)* 1985; 69: 533-40.
 10. *Parati G, et al.* Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability. *J Hypertens* 1988; 6: 481-8.
 11. *Shepherd JT, Mancica G.* Reflex control of the human cardiovascular system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1986; 105: 1-99.
 12. *Grassi G, et al.* Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998; 16: 1635-9.
 13. *Watson RD, et al.* Changes in plasma norepinephrine, blood pressure and heart rate during physical activity in hypertensive man. *Hypertension* 1979; 1: 341-6.
 14. *Hjemdahl P.* Inter-laboratory comparison of plasma catecholamine determinations using several different assays. *Acta Physiol Scand Suppl* 1984; 527: 43-54.
 15. *Grassi G, et al.* Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 285-9.
 16. *Grassi G, Esler M.* How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-34.
 17. *Esler M, et al.* Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3-20.
 18. *Kopin IJ.* Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 333-64.
 19. *Kopin IJ, et al.* Different relationships of spillover to release of norepinephrine in human heart, kidneys, and forearm. *Am J Physiol* 1998; 275: R165-73.
 20. *Esler MD, et al.* Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: R817-23.
 21. *Grassi G.* Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-87.
 22. *Hagbarth KE, Vallbo AB.* Discharge characteristics of human muscle afferents during muscle stretch and contraction. *Exp Neurol* 1968; 22: 674-94.
 23. *Grassi G, et al.* Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 206-211.
 24. *Kimmerly DS, O'Leary DD, Shoemaker JK.* Test-retest repeatability of muscle sympathetic nerve activity: influence of data analysis and head-up tilt. *Auton Neurosci* 2004; 114: 61-71.
 25. *Gandevia SC, Hales JP.* The methodology and scope of human microneurography. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 123-36.
 26. *Burton AR, et al.* Effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on muscle sympathetic nerve activity in human subjects. *J Physiol* 2009; 587: 183-93.
 27. *Burton AR, et al.* Effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on skin sympathetic nerve activity in human subjects. *Exp Brain Res* 2009; 195: 317-24.
 28. *Hallin RG, Wu G.* Protocol for microneurography with concentric needle electrodes. *Brain Res Brain Res Protoc* 1998; 2: 120-32.
 29. *Guild SJ, et al.* Quantifying sympathetic nerve activity: problems, pitfalls and the need for standardization. *Exp Physiol* 2010; 95: 41-50.
 30. *Eckberg DL, et al.* Prospective study of symptoms after human microneurography. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 567-9.
 31. *Sundlof G, Wallin BG.* The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol* 1977; 272: 383-97.
 32. *Fagius J, Wallin BG.* Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res* 1993; 3: 201-5.
 33. *Malpas SC, et al.* Frequency and amplitude of sympathetic discharges by baroreflexes during hypoxia in conscious rabbits. *Am J Physiol* 1996; 271: 2563-74.
 34. *Burke SL, Lambert E, Head GA.* New approaches to quantifying sympathetic nerve activity. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 249-57.
 35. *Lambert GW, et al.* Cerebral noradrenaline spillover and its relation to muscle sympathetic nervous activity in healthy human subjects. *J Auton Nerv Syst* 1997; 64: 57-64.
 36. *Wallin BG, et al.* Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* 1992; 453: 45-58.
 37. *Wallin BG, et al.* Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. *J Physiol* 1996; 491: 881-7.
 38. *Schlaich MP, et al.* Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932-4.
 39. *Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG.* Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension* 2010; 56: 10-6.
 40. *Appel ML, et al.* Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1139-48.
 41. *Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT.* Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88-101.
 42. *Malliani A, et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.

43. *Bigger JT, et al.* Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-15.
44. *Deanfield JE.* Holter monitoring in assessment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59: 18C-22C.
45. *Heart rate variability.* Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
46. *Brown TE, et al.* Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2310-7.
47. *Bloomfield DM, et al.* Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1145-50.
48. *Bloomfield DM, et al.* Passive head-up tilt and actively standing up produce similar overall changes in autonomic balance. *Am Heart J* 1997; 134: 316-20.
49. *Taylor JA, et al.* Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998; 98: 547-55.
50. *Bonaduce D, et al.* Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 108-13.
51. *Lombardi F, et al.* Restraining effect of captopril on cardiovascular sympathetic efferent neural activity. *J Hypertens Suppl* 1989; 7: S55-6.
52. *Bernardi L, et al.* Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 234-47.
53. *Shiomi T, et al.* Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 370-7.
54. *Adamopoulos S, et al.* Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1576-82.
55. *van de Borne P, et al.* Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1449-54.