

Olga Staszak

**Odruch z baroreceptorów tętniczych w trakcie testu  
pochyleniowego u pacjentów z określonymi typami omdleń  
wazowagalnych.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

II Katedra Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak

Gdańsk 2015

## Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów stosowanych w tekście.....	4
1. Wstęp.....	5
1.1 Epidemiologia i klasyfikacja omdleń.....	5
1.2 Diagnostyka omdleń odruchowych.....	8
1.3 Mechanizmy regulujące układ sercowo-naczyniowy.....	13
1.4 Odruch z baroreceptorów tętnicznych.....	17
1.5 Metody badania odruchu z baroreceptorów tętnicznych u człowieka.....	19
1.6 Patofizjologia omdleń neurogennych.....	21
1.6.1 Teoria komorowa.....	21
1.6.2 Teoria zmienionej wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych.....	23
1.6.3 Teoria zmniejszonej objętości krwi.....	24
1.6.4 Teoria aktywnej wazodylatacji.....	24
1.6.5 Teoria zaburzeń oddechowych.....	24
1.6.6 Teoria zaburzeń krążenia mózgowego.....	25
1.6.7 Teorie humoralne.....	25
2. Cel pracy.....	28
3. Materiał i metody.....	29
3.1 Badana populacja.....	29
3.2 Protokół testu pochyleniowego.....	30
3.3 Klasyfikacja wyniku testu pochyleniowego.....	32
3.4 Sekwencyjna analiza wrażliwości baroreceptorów tętnicznych.....	32
3.5 Metody analizy statystycznej.....	35
4. Wyniki.....	36
4.1 Dane demograficzne a wynik testu pochyleniowego.....	36
4.2 Obciążenia chorobami przewlekłymi w badanych grupach pacjentów.....	37
4.2.1 Grupa VVS1.....	37
4.2.2 Grupa VVS2.....	38
4.2.3 Grupa VVS3.....	38
4.2.4 Grupa NEG4.....	38
4.3 Wynik testu pochyleniowego a rodzaj testu	

	pochyleniowego.....	38
4.4	Wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego.....	39
4.4.1	Wartość BRS w grupie VVS1.....	41
4.4.2	Wartość BRS w grupie VVS2.....	43
4.4.3	Wartość BRS w grupie VVS3.....	47
4.4.4	Wartość BRS w grupie NEG4.....	50
4.5	Różnice w wartości BRS pomiędzy poszczególnymi grupami.....	52
4.6	Wpływ podania nitrogliceryny w trakcie testu pochyleniowego na wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych.....	53
5.	Dyskusja.....	56
5.1	Dane populacyjne.....	56
5.2	Wyniki testu pochyleniowego.....	57
5.3	Spoczynkowa wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych.....	58
5.4	Spoczynkowy odruch z baroreceptorów tętnicznych u pacjentów w zależności od typu zespołu wazowagalnego.....	63
5.5	Wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie poszczególnych faz testu pochyleniowego.....	65
5.6	Zmiany wrażliwości z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego u pacjentów w poszczególnych grupach.....	68
5.7	Wpływ podaży nitrogliceryny na wrażliwość baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego.....	70
5.8	Zalety i ograniczenia wynikające z metodyki pracy.....	72
6.	Wnioski.....	76
7.	Streszczenie.....	77
8.	Summary.....	83
9.	Piśmiennictwo.....	88
10.	Spis rycin.....	98
11.	Spis tabel.....	100
12.	Aneksy.....	101

## Wykaz skrótów stosowanych w tekście.

**BEI** – ang. *baroreflex effectiveness index*, wskaźnik efektywności odruchu z baroreceptorów tętniczych

**BP** – ang. *blood pressure*, ciśnienie tętnicze krwi

**BRS** – ang. *baroreflex sensitivity*, wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych

**DBP** – ang. *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi

**EEG** - elektroencefalografia

**EKG** - elektrokardiografia

**ESC** – ang. *European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

**HR** – ang. *heart rate*, częstość akcji serca

**HRV** – ang. *heart rate variability*, zmienność rytmu serca

**NEG4** – podgrupa badana, u której uzyskano negatywny wynik testu pochyleniowego

**NMS** – ang. *neurally mediated syncope*, omdlenie odruchowe

**NTS** – łac. *nucleus tractus solitarii*, jądro pasma samotnego

**SCD** – ang. *sudden cardiac death*, nagły zgon sercowy

**SBP** – ang. *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

**SSRI** – ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*; selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

**TIA** – ang. *transient ischemic attack*, przejściowe niedokrwienie mózgu

**T-LOC** – ang. *transient loss of consciousness*, przejściowa utrata przytomności

**TP** – test pochyleniowy

**VASIS** – ang. *vasovagal international study*, klasyfikacja omdleń

**VVS** – ang. *vasovagal syncope*, omdlenie wazowagalne

**VVS1** – omdlenie wazowagalne, typ mieszany, jednocześnie podgrupa badana, u której stwierdzono tego typu omdlenie wazowagalne

**VVS2** – omdlenie wazowagalne, typ kardiodepresyjny, jednocześnie podgrupa badana, u której stwierdzono tego typu omdlenie wazowagalne

**VVS3** – omdlenie wazowagalne, typ wazodepresyjny, jednocześnie podgrupa badana, u której stwierdzono tego typu omdlenie wazowagalne

# 1. Wstęp

## 1.1 Epidemiologia i klasyfikacja omdleń

Omdlenia stanowią jeden z najczęstszych problemów w codziennej praktyce klinicznej, zarówno ze względu na częstotliwość ich występowania, jak i ich istotny wpływ na jakość życia [112]. Szacuje się, że w ciągu roku 1,8-3,9% osób z populacji ogólnej doświadczy incydentu omdlenia, a 0,9% z nich będzie szukało pomocy lekarskiej [40]. Inne statystyki podają, że w Europie 1% pacjentów badanych w szpitalnych oddziałach ratunkowych zgłasza się do nich właśnie z powodu omdlenia (3% w USA) [9, 5]. Dodając do tej ilości urazy doznane w trakcie omdlenia (cięższe u 6% pacjentów, lżejsze pod postacią uszkodzeń naskórka i stłuczeń aż u 29% [57]) można stanowczo stwierdzić, że omdlenia stanowią istotny problem nie tylko zdrowotny, ale również ekonomiczny i socjalny [4, 3]. Stąd też zrozumiałe jest ustawiczne dochodzenie przyczyn i mechanizmów doprowadzających do omdlenia oraz wdrożenie właściwego leczenia.

Najnowsze wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia omdleń kładą duży nacisk na klasyfikację omdleń, wyraźnie oddzielając je od szerszego pojęcia przejściowej utraty przytomności [85]. Omdlenie zdefiniowane jest jako przejściowa utrata przytomności, wynikająca z nagłego uogólnionego zmniejszenia perfuzji mózgu, która charakteryzuje się nagłym początkiem, względnie krótkim czasem trwania oraz samoistnym ustąpieniem. Tym samym definicja ta wyklucza takie przyczyny utraty przytomności jak napad padaczkowy, przyczyny urazowe, zaburzenia metaboliczne, TIA/udary mózgu czy napady pochodzenia psychogenne. Cytowane wytyczne dopuszczają również określenie objawów przypominających te, które występują przed omdleniem, ale nie zawsze do niego doprowadzają, jako „stan przedomdleniowy” albo „prawie omdlenie”. Jest to istotne z punktu widzenia dalszej części pracy i opisu metodyki badania.

Omdlenia stanowią bardzo heterogenną grupę stanów nieprawidłowych. Najczęstsze w tej grupie, zwłaszcza u ludzi młodszych, są omdlenia odruchowe (neurogenne) [111, 18], do których zaliczamy omdlenia wazowagalne, sytuacyjne oraz zespół zatoki tętnicy szyjnej. Drugą grupę stanowią omdlenia w przebiegu hipotonii

ortostatycznej oraz zespołów nietolerancji ortostatycznej. Podział pomiędzy tymi grupami czasem może być problematyczny ze względu na podobną symptomatykę oraz czynnik wywołujący, mimo że patomechanizmy leżące u podłoża tych stanów są różne [138, 87]. Ostatnią, a zarazem najbardziej poważną pod względem rokowań grupę, stanowią omdlenia kardiogenne. Gorsze rokowanie w tej grupie związane jest z faktem, że tego typu omdlenia dotyczą zwykle osób starszych z obecną chorobą organiczną serca [25]. Zaliczamy do nich przejściowe utraty przytomności wynikające z zaburzeń rytmu serca – bradykardii, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub tachyarytmii, zarówno nadkomorowej jak i komorowej [69, 12]. Omdlenia kardiogenne wynikać mogą również bezpośrednio z choroby serca – wady zastawkowej, choroby niedokrwiennej, nadciśnienia płucnego i in.

Jak już wspomniano, najczęstsze są omdlenia odruchowe (NMS, *neurally mediated syncope*). Definiuje się je jako omdlenia spowodowane przez odruchy sercowo-naczyniowe kontrolujące układ krążenia, które okresowo reagują na bodziec w sposób nieprawidłowy, doprowadzając do wazodylatacji lub/i bradykardii i tym samym do spadku ciśnienia tętniczego i perfuzji mózgu [134]. Gdy omdlenia wyzwalane są przez emocje lub stres ortostatyczny, mówimy wtedy o klasycznych omdleniach wazowagalnych, które są najbardziej powszechnym typem omdleń wśród grupy neurogennych. Do rzadszych rodzajów NMS należą omdlenia sytuacyjne, w których do przejściowej utraty przytomności dochodzi w konkretnych sytuacjach, np. w trakcie kaszlu, kichania, mikcji, po wysiłku, itp. W omdleniach z zatoki szyjnej są one wyzwalane przez mechaniczne podrażnienie receptorów znajdujących się w zatoce szyjnej (np. przez ucisk) [125]. Jest również pewna grupa omdleń odruchowych, które trudno jednoznacznie zakwalifikować do którejś z tych grup, mówimy wtedy o omdleniach atypowych [85].

U osób cierpiących na NMS do pierwszego incydentu dochodzi najczęściej w młodym wieku. Szczyt występowania przypada na 15 rok życia [19, 114], choć NMS mogą występować również u małych dzieci [139]. W późniejszym wieku liczba NMS spada na rzecz pozostałych typów omdleń, choć zdarzają się przypadki wystąpienia pierwszego NMS u ludzi w średnim wieku i starszych [60, 68].

Częstość występowania omdleń odruchowych oraz innych typów omdleń w zależności od wieku podsumowano w tabeli 1.

Wiek	Źródło	Odruchowe [%]	OH [%]	Sercowo-naczyniowe [%]	Nieomdleniowe T-LOC [%]	Niewyjaśnione [%]
< 40 lat	Olde Nordkamp [88]	51	2,5	1,1	18	27
40-60 lat	Olde Nordkamp [88]	37	6	3	19	34
< 65 lat	Del Rosso [23]	68,5	0,5	12		19
> 60/65 lat	Del Rosso [23]	52	3	34		11
	Ungar [132]	62	8	11		14
	Olde Nordkamp [88]	25	8,5	13	12,5	41
> 75 lat	Ungar [132]	36	30	16		9

Tabela 1. Występowanie poszczególnych przyczyn omdleń w zależności od wieku. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC [85].

Występowanie omdleń, jak już wspomniano, stanowi istotny problem kliniczny. Mimo że NMS z definicji nie jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu, ani też nie udowodniono jednoznacznie, aby ich występowanie wiązało się w jakikolwiek sposób z gorszym rokowaniem [119], niewątpliwie ich obecność znacznie pogarsza komfort życia [70]. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z uporczywie nawracającymi epizodami oraz pacjentów cierpiących na tzw. złośliwe omdlenia wazowagalne, u których utraty przytomności nie poprzedzają żadne objawy prodromalne, co sprzyja częstszemu występowaniu poważnych urazów [32]. Należy również podkreślić, że brak negatywnego rokowania dotyczy tylko grupy pacjentów z omdleniami typu odruchowego. Rozpatrując zarówno całą populację pacjentów z omdleniami, jak i grupy pacjentów z omdleniami o nieznannej etiologii lub kardiogennymi, stwierdzono, że wystąpienie tych typów omdleń wiąże się z większą śmiertelnością [119, 120].

Nie dziwi w związku z tym zainteresowanie badaczy patomechanizmami leżącymi u podstawy patologicznej odpowiedzi wazowagalnej, zwłaszcza że ich zrozumienie prowadzi w dalszym postępowaniu do opracowania skutecznych metod terapeutycznych. Co może natomiast dziwić, to fakt, że przy obecnej wiedzy na temat fizjologii człowieka i zaawansowaniu technologicznym w dalszym ciągu nie stwierdzono jednoznacznie, jaka jest przyczyna występowania NMS [61].

Wiadomo na pewno, że omdlenie wazowagalne wywołane jest przez spadek

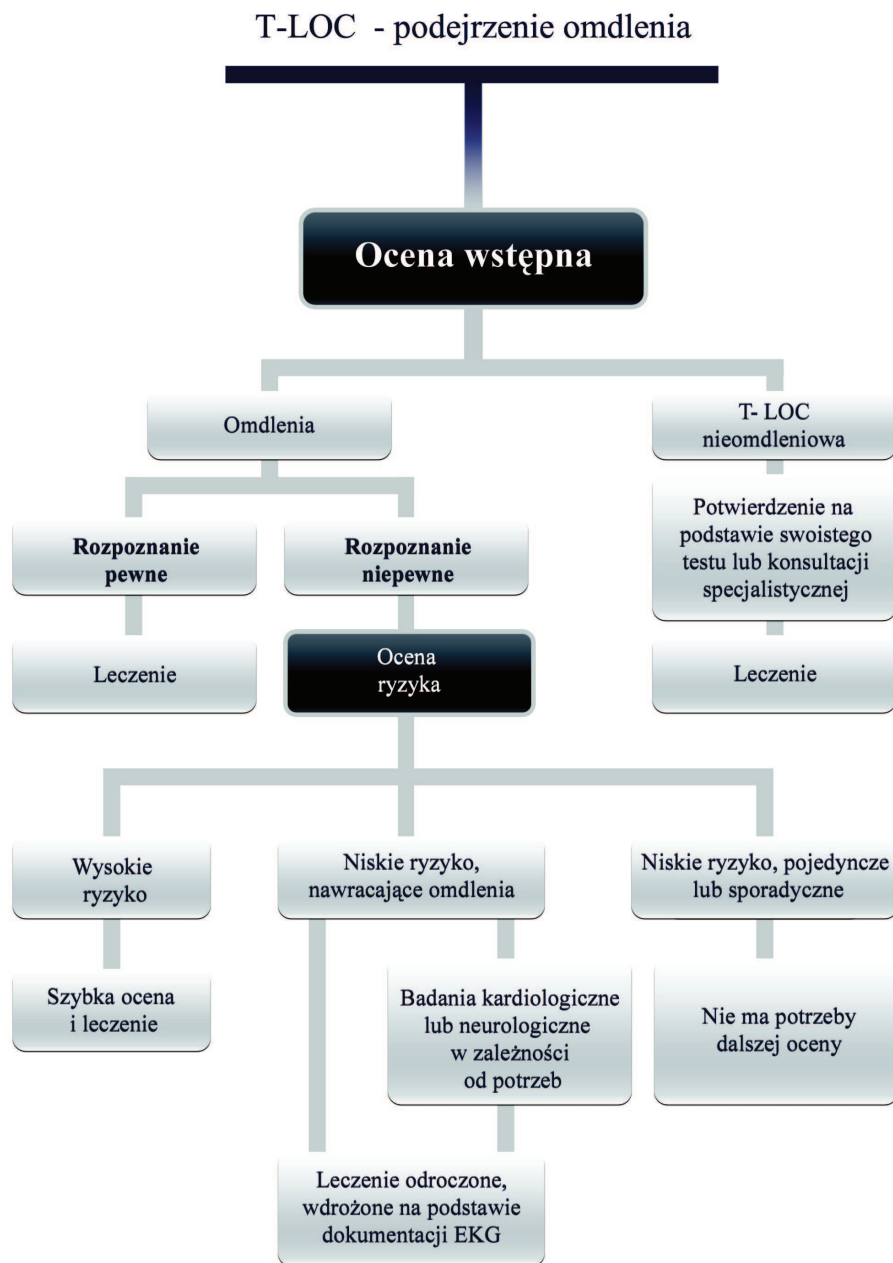
ciśnienia tętniczego, który z kolei jest efektem patologicznego rozszerzenia naczyń lub bradykardii, lub obu tych mechanizmów jednocześnie [48]. Stanowi to podstawę do podziału omdleń wazowagalnych na 3 grupy: kardiodepresyjne, gdzie obserwujemy przede wszystkim bradykardię do asystolii włącznie, wazodepresyjnych, gdzie mechanizmem nadrzędnym jest obniżenie ciśnienia tętniczego bez zwolnienia akcji serca oraz mieszanych, gdzie dochodzi zarówno do zwolnienia akcji serca, jak i jednocześnie do obniżenia ciśnienia tętniczego [122]. Nie jest w chwili obecnej znana teoria, która objaśniałaby, dlaczego u różnych pacjentów omdlenia wazowagalne przebiegają inaczej.

## **1.2 Diagnostyka omdleń odruchowych**

W najnowszych wytycznych dotyczących diagnostyki i postępowania w omdleniach położono duży nacisk na wstępną ocenę, w trakcie której należy stwierdzić, czy rzeczywiście mamy do czynienia z przypadkiem omdlenia a nie przejściową utratą przytomności o nieomdleniowym charakterze oraz na stratyfikację ryzyka. Ocena wstępna obejmuje przeprowadzenie dokładnego wywiadu chorobowego oraz badanie lekarskie obejmujące pomiar ciśnienia tętniczego i wykonanie elektrokardiogramu. Uważa się, że na podstawie oceny wstępnej można u 25-30% pacjentów rozpoznać przyczynę omdlenia [21, 22]. Omdlenie wazowagalne można rozpoznać, gdy omdlenie jest wywołane przez stres emocjonalny lub stres ortostatyczny i towarzyszą mu typowe objawy prodromalne przy braku wywiadu sugerującego organiczną chorobę serca (klasa zaleceń IC). Gdy jednak wywiad i podstawowe badanie lekarskie nie dają jednoznacznej odpowiedzi co do przyczyn omdlenia, w dalszym postępowaniu należy ocenić ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych lub nagłego zgonu sercowego (SCD). W cytowanych wytycznych ESC [85] zaproponowano schemat diagnostyczny stosowany w postępowaniu diagnostycznym, który przedstawiono na rycinie 1.



## Schemat postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem T-LOC



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem T-LOC. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC [85].

*T-LOC – przejściowa utrata przytomności*

ESC opracowało również kryteria, które pozwalają zakwalifikować pacjenta do grupy wysokiego ryzyka. Powyższe kryteria przedstawiono w tabeli 2.

<b><i>Kryteria wysokiego ryzyka krótkoterminowego, które wymagają pilnej hospitalizacji lub intensywnej oceny</i></b>
<b>Zaawansowana choroba organiczna lub choroba wieńcowa</b> (niewydolność serca, niska LVEF lub przebyty zawał serca)
<b>Zmiany kliniczne lub elektrokardiograficzne wskazujące na omdlenie arytmiczne</b> - Omdlenie w trakcie wysiłku lub pozycji leżącej - Kołatanie serca w trakcie omdlenia - Wywiad rodzinny SCD - Nieutralony VT - Blok dwuwiązkowy (LBBB lub RBBB w połączeniu z blokiem przedniej lub tylnej wiązki) lub inne zaburzenia przewodzenia śródkomorowego z czasem trwania zespołu QRS $\geq 120$ ms - Nieadekwatna bradykardia zatokowa ( $< 50$ uderzeń na minutę) lub blok zatokowo-przedsionkowy przy braku stosowania leków chronotropowo ujemnych lub treningu fizycznego - Preekscytacja - Wydłużony lub skrócony odstęp QT - Obraz RBBB z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach $V_1$ - $V_3$ (zespół Brugadów) - Ujemne załamki T w odprowadzeniach przedsercowych prawostronnych, fala epsilon oraz późne potencjały komorowe sugerujące arytmogenną kardiomiopatię prawej komory
<b>Istotne choroby współistniejące</b> - Znaczna niedokrwistość - Zaburzenia elektrolitowe

Tabela 2. Ocena ryzyka. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC [85].

Jeśli pacjenta nie zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka, to podejrzewa się u niego omdlenie odruchowe (NMS). Przy braku pewnej diagnozy na podstawie oceny wstępnej, dalszym postępowaniem będzie skierowanie chorego na wykonanie testu pochyleniowego.

Test pochyleniowy (TP) pozwala na wywołanie w warunkach laboratoryjnych odruchu wazowagalnego u osób podatnych na tego typu omdlenia i zasłabnięcia, jest więc testem prowokacyjnym, który ma za zadanie wywołanie stresu ortostatycznego i przez to wystąpienie omdlenia [9]. Wskazania do wykonania TP są również ściśle określone poprzez wytyczne ESC; podsumowano je w tabeli 3.

<b>Wskazania do wykonania testu pochyleniowego</b>	<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Poziom wiarygodności</b>
Test pochyleniowy jest zalecany w przypadku niewytłumaczonego pojedynczego epizodu omdlenia w sytuacji wysokiego ryzyka (np. wystąpienie urazu lub ryzyko urazu albo względy zawodowe) lub w przypadku nawracających epizodów przy braku organicznej choroby serca lub w obecności organicznej choroby serca, po wykluczeniu sercowych przyczyn omdleń	I	B
Test pochyleniowy jest wskazany, gdy ma znaczenie kliniczne w określeniu podatności pacjenta na omdlenia odruchowe	I	C
Należy rozważyć wykonanie testu pochyleniowego w celu różnicowania między omdleniem odruchowym a omdleniem w przebiegu OH	IIa	C
Można rozważyć wykonanie testu pochyleniowego w celu różnicowania omdlenia z drgawkami w przebiegu padaczki	IIb	C
Test pochyleniowy może być wskazany w celu oceny pacjentów z nawracającymi niewytłumaczonymi upadkami	IIb	C
Test pochyleniowy może być wskazany w celu oceny pacjentów z częstymi omdleniami i chorobą psychiczną	IIb	C
Test pochyleniowy nie jest zalecany w celu oceny efektów leczenia	III	B
Test pochyleniowy z użyciem izoproterenolu jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca	III	C

Tabela 3. Wskazania do wykonania testu pochyleniowego. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC [85].

TP polega na pionizacji pacjenta na specjalnie do tego celu przygotowanym stole uchylnym. Protokołów opisujących sposób wykonania testu jest wiele, różnią się kątem pionizacji, czasem trwania poszczególnych faz, podawanymi w ich trakcie lekami potencjalizującymi reakcję. Pacjent przed wykonaniem testu powinien pozostawać na czczo (od 4 do 8 godzin w zależności od protokołu), a samo badanie powinno być przeprowadzone w godzinach porannych w celu zmniejszenia zewnętrznych wpływów na czynność układu autonomicznego (aktywność dzienna, stres, wysiłek fizyczny, itp.). Przed rozpoczęciem testu pacjent powinien przez pewien okres czasu (5-30 minut) przebywać w pozycji horyzontalnej [10]. W trakcie całego badania mierzone jest ciśnienie tętnicze w stałych odstępach czasowych lub metodą ciągłą w sposób nieinwazyjny (beat-to-beat). Ponadto pacjent powinien być monitorowany elektrokardiograficznie. Większość protokołów dzieli badanie na fazę bierną i czynną. Faza bierna polega na pionizacji chorego na stole do kąta 60°-70° wedle zaleceń ESC (30°-90° w przeglądzie piśmiennictwa) i trwa od 20-45 minut w zależności od protokołu badania (10-60 minut w piśmiennictwie) [123]. Jeśli

po upływie czasu przeznaczonego na fazę bierną według stosowanego protokołu nie dojdzie do reakcji wazowagalnej, można, przy braku przeciwwskazań, przejść do fazy czynnej TP. Faza czynna polega na prowokacji objawów wazowagalnych za pomocą substancji farmakologicznych. Najczęściej stosowanymi w tym celu są izoproterenol i nitrogliceryna [81, 35], choć istnieją również protokoły czynnego TP z użyciem esmololu [63], klomipraminy [127], orcyprenaliny [105] czy adenozyiny [116]. Test z izoproterenolem jest przeciwwskazany u pacjentów z organiczną chorobą serca, jak również cechuje go dość duży odsetek działań niepożądanych pod postacią kołatania serca, zaburzeń rytmu serca czy bólu w klatce piersiowej [140]. Test z użyciem nitrogliceryny jest bezpieczniejszy, a działania niepożądane łagodniejsze (najczęściej ból głowy) [62]. Punktem końcowym badania jest ukończenie zaplanowanego czasu badania, wystąpienie omdlenia lub stanu przedomdleniowego. Wywołanie odruchowego spadku ciśnienia i/lub bradykardii pozwala zakwalifikować odpowiedź jako dodatnią. Dokładną klasyfikację omdleń wazowagalnych wg obowiązującej klasyfikacji VASIS z 1999 roku [15] przedstawiono w tabeli 4.

<b>VVS Typ 1 Mieszany</b>	Akcja serca zwalnia w czasie omdlenia, ale rytm komór nie spada poniżej 40/min lub spada poniżej 40/min w czasie krótszym niż 10 sekund, nie występuje asystolia > 3 sekund BP obniża się przed zwolnieniem akcji serca
<b>VVS Typ 2A Kardiodepresyjny bez asystolii</b>	Akcja serca zwalnia do poniżej 40/min na czas dłuższy niż 10 sekund, nie występuje asystolia > 3 sekund BP obniża się przed zwolnieniem akcji serca
<b>VVS Typ 2B Kardiodepresyjny z asystolią</b>	Występuje asystolia trwająca > 3 sekund
<b>VVS Typ 3 Wazodepresyjny</b>	Akcja serca nie zwalnia się o więcej niż 10% wartości maksymalnej Obniżenie BP doprowadza do omdlenia
<b>Wyjątek 1 Upośledzony chronotropizm</b>	Wzrost akcji serca w czasie testu nie sięga 10% z okresu przed badaniem
<b>Wyjątek 2 Nadmierny chronotropizm</b>	Nadmierny wzrost częstości akcji serca zarówno w momencie pionizacji, jak i w czasie trwania testu przed omdleniem (> 130/min)

Tabela 4. Klasyfikacja pozytywnej odpowiedzi na test pochyleniowy wg VASIS'99 [15].

W piśmiennictwie opisywane są jeszcze inne typy odpowiedzi na test pochyleniowy [13]:

- reakcja dysautonomiczna lub nietolerancja ortostatyczna – w tej postaci nie dochodzi do adaptacji ciśnienia tętniczego po przyjęciu pozycji pionowej lub stwierdza się spadek ciśnienia w początkowej fazie testu pochyleniowego ( $\geq 20$  mmHg lub  $< 90$  mmHg) lub jego powolny spadek w dalszych minutach trwania badania
- nasilona reakcja polekowa – występuje po podaniu nitrogliceryny i charakteryzuje się powolnym spadkiem ciśnienia tętniczego ( $>5$  min) oraz zwykle wyraźnie odczuwalną przez pacjenta różnicą w porównaniu z objawami z życia codziennego
- omdlenie mózgowe lub psychogenne – gdy dochodzi do omdlenia lub stanu przedomdleniowego bez towarzyszącego obniżenia akcji serca czy ciśnienia tętniczego

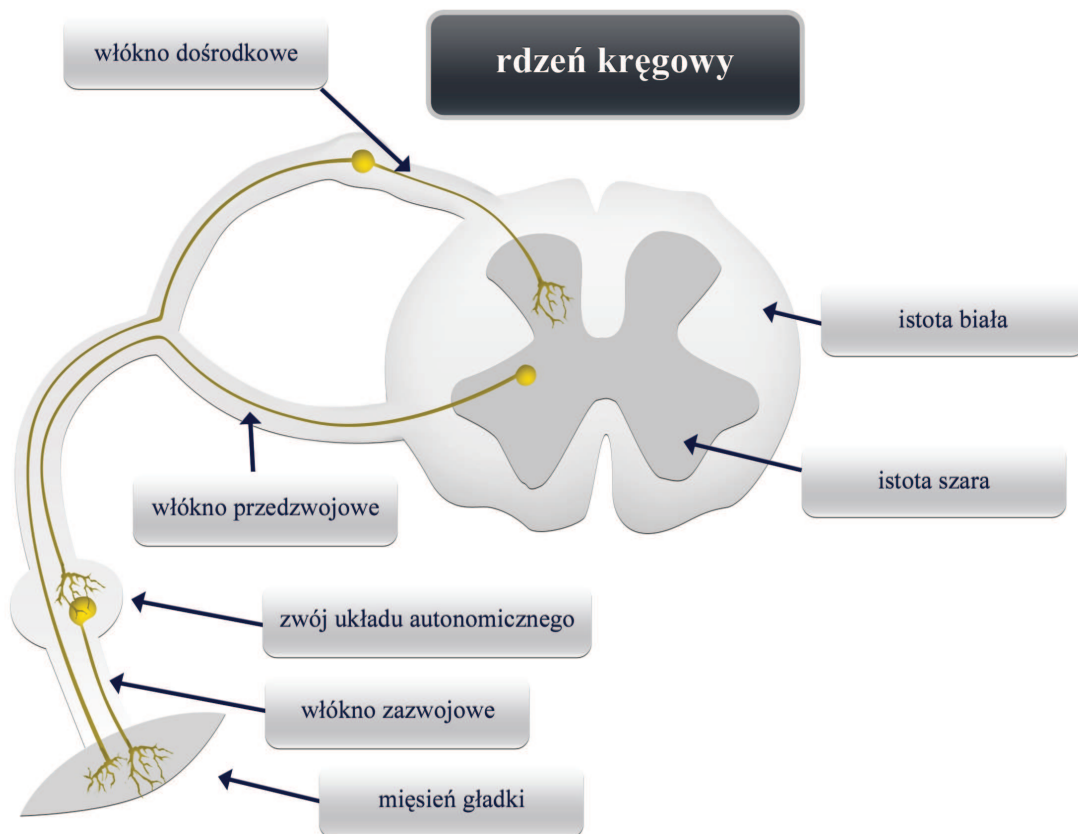
Po przeprowadzeniu TP warto pamiętać, że zakwalifikowanie omdlenia pacjenta do jednej z grup wg VASIS nie wyklucza innego typu VVS w życiu codziennym, jak również stwierdzenie negatywnego wyniku TP nie wyklucza rozpoznania omdlenia odruchowego.

### **1.3 Mechanizmy regulujące układ sercowo-naczyniowy**

Próba wyjaśnienia patofizjologii omdleń wazowagalnych wymaga wiedzy na temat podstawowych mechanizmów regulujących działanie układu sercowo-naczyniowego.

Układ nerwowy człowieka można podzielić na dwie części: somatyczną, zależną od woli, której zadaniem jest regulacja kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym oraz autonomiczną, niezależną od woli, która zapewnia utrzymanie homeostazy poprzez kontrolę narządów wewnętrznych, układu krążenia i gruczołów dokrewnych. Oba te układy zbudowane są z neuronów doprowadzających (aferyntnych), odprowadzających (eferentnych) oraz ośrodkowych, mających na celu integrację funkcji. Odprowadzające neurony trzewno-ruchowe zostały wyodrębnione jako układ nerwowy autonomiczny, jednak niektórzy autorzy mianem układu autonomicznego określają cały układ trzewny ze względu na ścisłe powiązanie funkcji

poszczególnych jego części. Droga odśrodkowa układu trzewnego składa się z dwóch neuronów – przedzwojowego, który znajduje się w mózgowiu lub rdzeniu kręgowym i zazwojowego, który leży w jednym ze zwojów. Schemat unerwienia autonomicznego przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Schemat unerwienia autonomicznego [zmodyfikowano na podstawie 86].

Układ autonomiczny z kolei składa się z dwóch, działających antagonistycznie, części – współczulnej i przywspółczulnej. Różnią się one nie tylko pod względem funkcji, ale i położenia anatomicznego. Ciała neuronów przedzwojowych układu współczulnego zlokalizowane są w części piersiowej i segmentach sąsiednich rdzenia kręgowego, zazwojowych natomiast w pniu współczulnym, zwoju trzewnym, kręzkowym górnym i dolnym oraz splotu podbrzusznego dolnego. Ciała neuronów przedzwojowych układu przywspółczulnego znajdują się w pniu mózgu (w jądrach przywspółczulnych nerwów: okoruchowego, twarzowego, językowo-gardłowego i błędnego) oraz segmentach krzyżowych rdzenia kręgowego, zazwojowych w zwoju

rzęskowym, skrzydłowo-podniebiennym, podżuchowym i usznym oraz bezpośrednio w ścianie unerwionych narządów wewnętrznych. Integracja obu części układu autonomicznego zachodzi w centralnym układzie nerwowym, między innymi w jądrze pasma samotnego (NTS) w rdzeniu przedłużonym, które koordynuje informacje docierające m.in. z receptorów naczyń krwionośnych i serca oraz w jądrach podwzgórza. Obie te struktury mają liczne połączenia z tworem siatkowatym czy układem limbicznym, co częściowo może wyjaśniać wpływ stanów emocjonalnych na ciśnienie tętnicze krwi oraz siłę skurczu i częstotliwość akcji serca [86].

Układ autonomiczny stanowi podstawowy nerwowy mechanizm regulujący układ sercowo-naczyniowy, bowiem poprzez współczulne i przywspółczulne unerwienie naczyń krwionośnych w bezpośredni sposób reguluje napięcie ściany naczyń oraz wpływa na pracę serca. Wszystkie naczynia, z wyjątkiem naczyń włosowatych i drobnych żył, otrzymują unerwienie z części współczulnej układu autonomicznego. Włókna te, w których głównym neurotransmitterem jest noradrenalina, wywołują skurcz naczyń i wykazują toniczną aktywność. Rozszerzenie naczyń odbywa się głównie poprzez zahamowanie tonicznej aktywności współczulnej, choć niektóre naczynia posiadają unerwienie odpowiadające za aktywną wazodylatację. Należą do nich naczynia ślinianek, opon mózgowych i mózgu, naczynia wieńcowe i przewodu pokarmowego oraz naczynia miednicy mniejszej i narządów płciowych zewnętrznych. Posiadają one rozszerzające je włókna przywspółczulne, nie wykazujące jednak aktywności tonicznej. Odrębną grupę wazodylatorów stanowią cholinergiczne włókna współczulne zaopatrujące naczynia oporowe mięśni szkieletowych. Serce również posiada unerwienie współczulne oraz przywspółczulne. Noradrenergiczne współczulne neurony zazwojowe, których ciała znajdują się w pniu współczulnym, przewodzą impulsy wpływające chronotropowo i inotropowo dodatnio. Z kolei unerwienie przywspółczulne pod postacią włókien biegnących w nerwach błędnych działa przeciwwstawnie. Od unerwienia naczyń unerwienie serca różni się tym, że oprócz tonicznej aktywności współczulnej, występują również toniczne wyładowania w nerwach błędnych (wagotonia), które mają przewagę nad aktywnością współczulną. U ludzi blokada obu układów powoduje przyspieszenie podstawowej czynności serca do ok 100/min [131]. Oba te układy, zarówno współczulny jak i przywspółczulny, są kontrolowane przez nerwowe ośrodki centralne w rdzeniu przedłużonym (ośrodek naczynioruchowy), mogą również działać na zasadzie prostszego odruchu aksonalnego.

Wpływ układów współczulnego i przywspółczulnego na układ sercowo-naczyniowy podsumowano w tabeli 5.

Układ autonomiczny	Część współczulna		Część przywspółczulna
	alfa-adrenergiczny	beta-adrenergiczny	
Receptor			muskarynowy i nikotynowy
<b>Serce:</b> układ przywodzący - częstość skurczów - przewodnictwo	- -	przyspiesza przyspiesza	zwalnia zwalnia
mięsień sercowy - siła skurczów	-	zwiększa	zmniejsza
naczynia wieńcowe - przepływ krwi	zmniejsza	zwiększa	zwiększa
<b>Naczynia krwionośne</b> - skóry i błon śluzowych - mięśni szkieletowych - mózgu - płuc - narządów jamy brzusznej	zwęża zwęża zwęża zwęża zwęża	- rozszerza - rozszerza rozszerza	rozszerza rozszerza rozszerza rozszerza -

Tabela 5. Wpływ współczulnej i przywspółczulnej części układu autonomicznego na poszczególne elementy układu sercowo-naczyniowego [zmodyfikowano na podstawie 130].

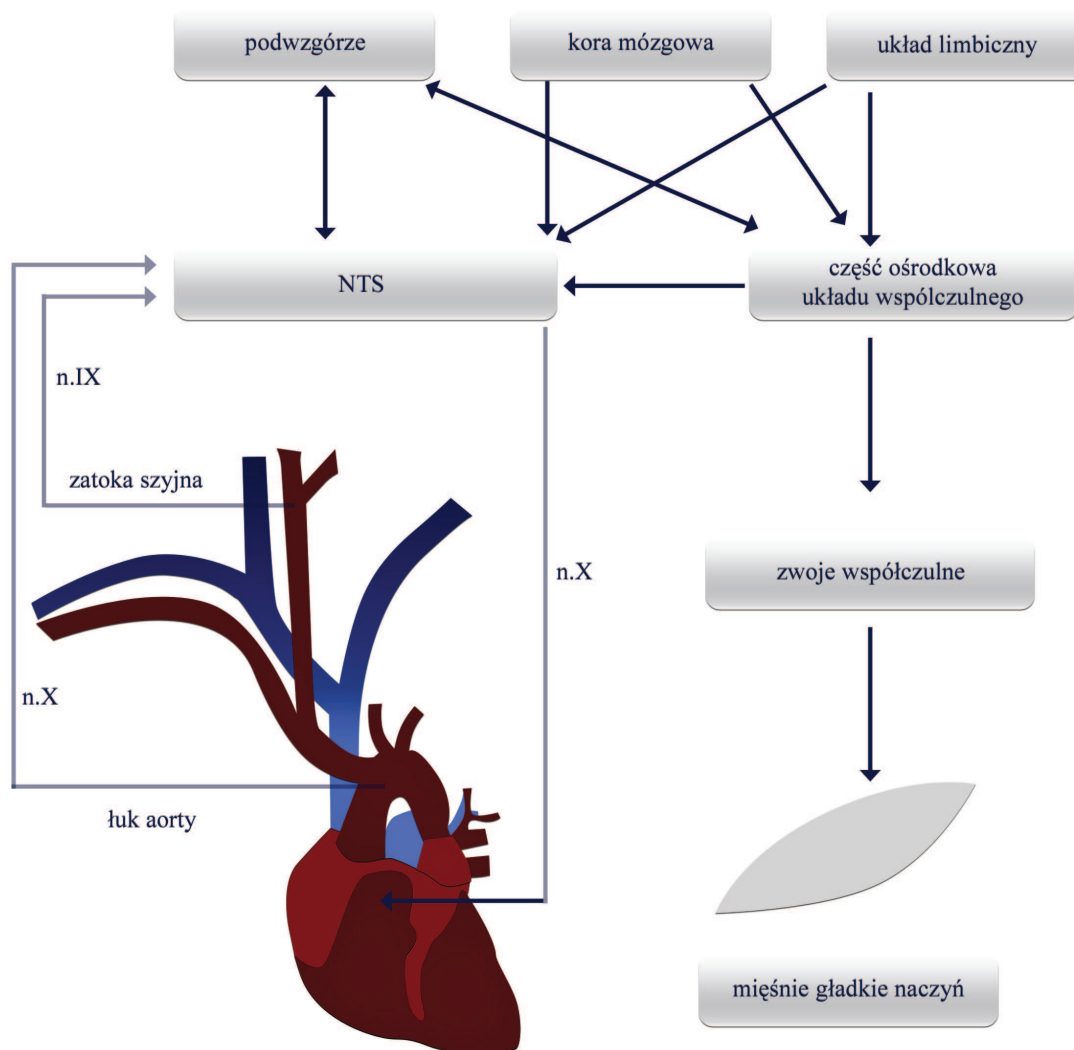
Układ sercowo-naczyniowy, oprócz omówionej regulacji nerwowej, posiada również regulację humoralną. Dotyczy ona zarówno działania miejscowego w świetle danego naczynia, jak i regulacji krążenia dużego. Miejscowemu rozszerzeniu naczynia sprzyjają zmiany metaboliczne, takie jak zmniejszenie prężności tlenu, wzrost ciśnienia osmotycznego, zakwaszenie (zmniejszenie pH), zwiększenie prężności CO<sub>2</sub> (co bardzo silnie zaznaczone jest w skórze i mózgowiu) czy miejscowy wzrost temperatury. Takie działanie ma również miejscowe zwiększenie stężenia mleczanów, histaminy, adenozy, jonów K<sup>+</sup> czy prostacykliny. Przeciwnie, czyli wazokonstrykcyjnie, będzie działać miejscowe obniżenie temperatury, zmniejszenie prężności CO<sub>2</sub>, zwiększenie prężności tlenu, zwiększenie pH, zmniejszenie stężenia wymienionych wcześniej substancji, dodatkowo silnie kurcząco na naczynia działa wydzielana przez śródbłonek endotelina i uwalniana z płytek krwi serotonina.



Oczywiście każdy z tych elementów przy działaniu ogólnoustrojowym również będzie miał podobny wpływ na układ krwionośny. Dodatkowo krążenie duże regulowane jest przez układ reninowo-angiotensynowy, gdzie będąca metabolitem przemian w tym układzie angiotensyna II jest hormonem najsilniej kurczącym błonę mięśniową naczyń krwionośnych. Innymi wazokonstryktorami są: wydzielana przez podwzgórze wazopresyna oraz wydzielane przez rdzeń nadnerczy noradrenalina i adrenalina (adrenalina w drodze wyjątku rozkurcza naczynia krwionośne mięśni szkieletowych i wątroby). Do krążących w krwiobiegu substancji rozszerzających naczynia należą natomiast kininy, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) i przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) [130].

#### **1.4 Odruch z baroreceptorów tętnicznych**

Baroreceptory tętnicze są mechanoreceptorami zlokalizowanymi w zatokach tętnic szyjnych i łuku aorty. Podobne mechanoreceptory występują również w innych częściach układu sercowo-naczyniowego – w ścianach przedsionków i komór serca oraz w ścianach naczyń w krążeniu płucnym. Większość autorów jednak miano baroreceptorów tętnicznych rezerwuje do dwóch pierwszych wymienionych lokalizacji, a pozostałe receptory nazywa mechanoreceptorami sercowo-płucnymi. Baroreceptory są pobudzane poprzez mechaniczne rozciągnięcie struktur, w których się znajdują, na przykład poprzez wzrost ciśnienia tętniczego i w efekcie rozciągnięcie ściany tętnicy. Impulsacja z baroreceptorów przewodzona jest włóknami nerwów językowo-gardłowych i błędnych do jądra pasma samotnego (NTS) w rdzeniu przedłużonym. Schemat przewodzenia odruchu z baroreceptorów tętnicznych przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3. Schemat przewodzenia odruchu z baroreceptorów tętnicznych [zmodyfikowano na podstawie 98].

*n.IX – nerw językowo-gardłowy, n.X – nerw błędny, NTS – jądro pasma samotnego*

Baroreceptory są pobudzane tonicznie przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego. Pobudzenie receptorów poprzez rozciągnięcie ściany naczynia przy wzroście ciśnienia tętniczego zwiększa częstotliwość wyładowań w obrębie pola baroreceptorowego, co, poprzez aktywację neuronów NTS, powoduje pobudzenie nerwu błędnego, co z kolei prowadzi do osłabienia kurczliwości mięśnia sercowego, zwolnienia akcji serca i zmniejszenia pojemności minutowej (składowa sercowa odruchu). Jednocześnie dochodzi do zahamowania tonicznej aktywności współczulnej włókien współczulnych zwężających naczynia (składowa naczyniowa odruchu), co prowadzi w efekcie do spadku ciśnienia tętniczego. Przy spadku ciśnienia tętniczego

sytuacja odwraca się – dochodzi do odbarczenia baroreceptorów i następuje odhamowanie tonicznej aktywności współczulnej oraz zwiększenia pojemności minutowej serca. Zważywszy na to, że odruch z baroreceptorów tętnicznych zyskał na znaczeniu na drodze ewolucyjnej w momencie uzyskania postawy pionowej przez naszych przodków, silniej działa w zapobieganiu spadkom ciśnienia tętniczego niż jego wzrostom. Co więcej, większy bodziec dla baroreceptorów tętnicznych stanowią nagłe dynamiczne zmiany ciśnienia tętniczego, niż ciśnienie statyczne o tej samej wartości średniej. Dodatkowo odruch z baroreceptorów tętnicznych wpływa na rozmieszczenie płynu pomiędzy przestrzenią wodną zewnątrzkomórkową a światłem naczyń krwionośnych oraz wpływa na wydzielanie wazopresyny, regulując tym samym ciśnienie krwi również na drodze humoralnej [98, 131].

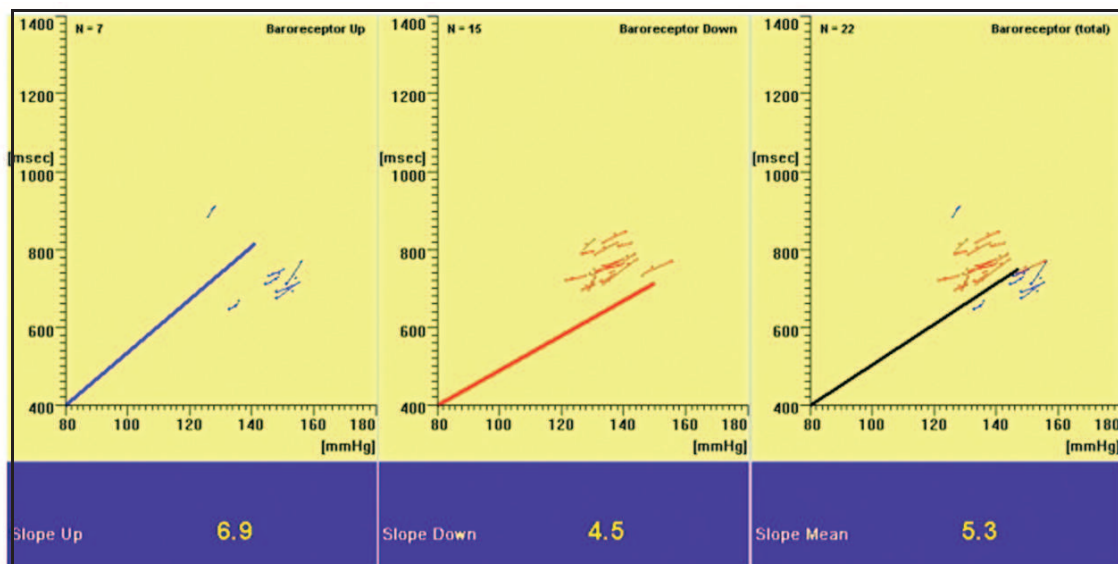
Odruch z baroreceptorów tętnicznych łączy antagonistyczne działanie układu współczulnego i przywspółczulnego, dlatego badanie tego odruchu pozwala monitorować czynność autonomicznego układu nerwowego regulującego układ sercowo-naczyniowy.

### **1.5 Metody badania odruchu z baroreceptorów tętnicznych u człowieka**

Odruch z baroreceptorów tętnicznych najłatwiej badać tzw. analizą sekwencyjną. Polega ona na pomiarach zmian długości cyklu serca przypadających na jednostkę ciśnienia tętniczego. Dokonać tego można na dwa sposoby. Pierwszym z nich jest podanie leku zwężającego (fenylefryna, angiotensyna) naczyń krwionośnych i podnoszącego ciśnienie tętnicze lub leku rozszerzającego (nitroprusydek sodu, nitrogliceryna) naczyń krwionośnych i obniżającego ciśnienie tętnicze i pomiar odpowiedzi rytmu serca, gdzie stosunek tej odpowiedzi na działający bodziec jest miarą siły odruchu z baroreceptorów tętnicznych (BRS). Wyniki przedstawia się w formie funkcji zmian odstępu RR w stosunku do zmian ciśnienia tętniczego, a kąt nachylenia takiej funkcji świadczy o wrażliwości baroreceptorów tętnicznych [64]. Drugim sposobem jest analiza niewielkich samoistnych zmian ciśnienia tętniczego, którym towarzyszy wzrost lub skrócenie odstępu RR. Polega ona na znajdowaniu w ciągłym zapisie ekg i ciśnienia tętniczego metodą beat-to-beat sekwencji co najmniej 3 ewolucji serca, w trakcie których zmianom ciśnienia tętniczego towarzyszy zmiana odstępu RR [89]. Zaletą tej metody jest możliwość analizy wartości BRS w krótkich odstępach

czasu, jak również ocena BRS bez wpływu czynników zewnętrznych, takich jak np. podaż leków.

Na rycinie 4. przedstawiono przykładowy wykres wartości BRS obliczony za pomocą metody sekwencyjnej przy użyciu programu Task Force Monitor (CNSystems, Austria).



Rycina 4. Przykładowy zapis graficzny oznaczania BRS metodą sekwencyjną w trakcie samoistnych zmian ciśnienia tętniczego przy użyciu programu Task Force Monitor (CNSystems, Austria). BRS liczony jest komputerowo jako funkcja zmiany odstępu RR w ciągłym zapisie elektrokardiograficznym przypadająca na jednostkę ciśnienia tętniczego.

Spontaniczną zmienność rytmu serca i ciśnienia tętniczego do obliczania wartości BRS wykorzystuje również metoda spektralna, która polega na analizie za pomocą odpowiednich algorytmów oscylującego sygnału rytmu serca względem oscylujących wartości ciśnienia tętniczego – rejestracja ich zależności w wybranym zakresie częstotliwości jest miarą pobudliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych [90].

Do rzadszych sposobów oceny wartości BRS należy użycie komory szyjnej, za pomocą której można wywołać podciśnienie lub nadciśnienie wokół szyi, co z kolei wpływa na napięcie ściany tętnic i tym samym na pobudliwość baroreceptorów tętniczych [30, 91]. Ten sposób jednak ze względu na konieczność posiadania

specjalnego sprzętu oraz inne trudności techniczne stosowany jest tylko w niektórych badaniach eksperymentalnych.

## **1.6 Patofizjologia omdleń neurogennych**

Wiadomo, że NMS wyzwolone jest przez nagły spadek ciśnienia tętniczego w warunkach względnej lub bezwzględnej bradykardii, co prowadzi do niewystarczającej perfuzji mózgu. Do omdlenia najczęściej dochodzi w warunkach stresu ortostatycznego. Siły grawitacyjne powodują przemieszczenie się 500-800 ml krwi do dolnych partii ciała, co skutkuje spadkiem powrotu żylnego, objętości wyrzutowej i w dalszej kolejności ciśnienia tętniczego. Baroreceptory tętnicze ulegają odbarczeniu, co prowadzi do wzrostu aktywności współczulnej, zwiększenia obwodowego oporu naczyniowego, zwiększeniu akcji serca i w efekcie do wzrostu ciśnienia tętniczego.

U osób z NMS ta kompensacyjna reakcja jest zaburzona, nie wiadomo jednak, co bezpośrednio leży u podstaw jej dysfunkcji [49].

### **1.6.1 Teoria komorowa**

Pierwszą i najszerzej dyskutowaną teorią, która miała wyjaśnić podłoże reakcji wazowagalnej, jest teoria komorowa. W myśl tej teorii pobudzenie układu współczulnego w sytuacji stresu ortostatycznego prowadzi do wzrostu kurczliwości mięśnia komór serca przy ich względnie słabym wypełnieniu, co aktywuje mechanoreceptory znajdujące się w ścianie komór wrażliwe na rozciąganie. Ich aktywacja, podobnie jak aktywacja baroreceptorów tętnicznych, prowadzi do pobudzenia neuronów w jądrze pasma samotnego (NTS), co skutkuje wzrostem aktywności przywspółczulnej nerwu błędnego i spadkiem tonicznej aktywności współczulnej w obrębie naczyń krwionośnych i w dalszym etapie - jeszcze większym spadkiem ciśnienia tętniczego i akcji serca, co prowadzi do omdlenia [59]. Teorię tę potwierdzały obserwacje Oberga i Thorena, którzy stwierdzili pobudzenie receptorów w obrębie komór skutkujące bradykardią w sytuacji spadku wypełnienia lewej komory serca. Innym jej potwierdzeniem były badania, wykazujące zmiany w parametrach echokardiograficznych lewej komory przed wystąpieniem omdlenia. Niektóre z nich

wykazały, że dochodzi do znacznego zmniejszenia jej wymiarów oraz wzrostu kurczliwości w okresie poprzedzającym omdlenie [115, 141]. Starano się również udowodnić zwiększoną aktywność układu współczulnego przed omdleniem. W pracach Wallina i wsp. opublikowano wyniki badań, stwierdzające (poprzez umieszczenie elektrod w pęczkach nerwu strzałkowego) wzrost napięcia układu współczulnego przed omdleniem i następnie jego spadek w trakcie samego omdlenia [137]. To samo potwierdziły badania z użyciem analizy zmienności rytmu zatokowego (HRV) [71]. Inni autorzy udowodnili wzrost wydzielania noradrenaliny i adrenaliny w okresie przed omdleniem [34].

Niestety wraz z zainteresowaniem badaczy teorią komorową pojawiało się coraz więcej pytań i wątpliwości. Stwierdzono między innymi, że w trakcie hipowolemii tylko niewielka część mechanoreceptorów serca ulega aktywacji (ok 20%) [49]. Obserwacje stwierdzające występowanie NMS u chorych po przeszczepie serca dodatkowo poddają w wątpliwość udział aferentnych sygnałów autonomicznych biegnących od mechanoreceptorów serca [33]. Inne prace udowadniają, że zmiany echokardiograficzne, opisane wyżej, występują również u osób bez omdleń w wywiadzie lub nie potwierdzają żadnych znaczących zmian w końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej objętości lewej komory [73]. Kolejni autorzy mierzyli ponownie poziom amin katecholowych przed i w trakcie NMS i uzyskali sprzeczne wyniki, w niektórych badaniach obserwowano nawet zmniejszone wydzielane adrenaliny i noradrenaliny [53]. W badaniach z użyciem mikroneurografii wykazano z kolei, że NMS jest poprzedzone stopniowym powolnym zmniejszaniem się mięśniowej aktywności współczulnej, zarówno w trakcie testu pochyleniowego jak i omdleń obserwowanych spontanicznie [50]. Zgadza się to z obserwacjami, że podanie antagonisty układu współczulnego (klonidyna) nasila objawy zespołu wazowagalnego, a podanie agonisty (johimbina) hamuje je [82]. W świetle tych wszystkich badań większość autorów odrzuca teorię aktywacji mechanoreceptorów sercowych jako główną przyczynę prowadzącą do NMS, co skłania do poszukiwania innych mechanizmów aktywujących odpowiedź wazowagalną.

### 1.6.2 Teoria zmienionej wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych

Badania na szczurach wykazały, że odnerwienie baroreceptorów tętniczych zapobiega wywołanemu przez ubytek krwi zahamowaniu odpowiedzi współczulnej i hipotensji [17]. Te obserwacje dały podstawę teorii o zmienionej wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych, jako głównej przyczynie występowania NMS. U ludzi wykazano, że pacjenci, u których doszło do NMS, wykazywali większą wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych w porównaniu z osobami bez omdleń w wywiadzie [96, 100]. Sneddon i wsp. natomiast stwierdzili, że nie ma istotnie statystycznych różnic w spoczynkowej wartości BRS u pacjentów, u których doszło do omdlenia w teście pochyleniowym w porównaniu z pacjentami, u których test pochyleniowy wypadł ujemnie [118]. Zaobserwowali natomiast różnice we wzroście naczyniowego oporu obwodowego na skutek działania niewielkiego ujemnego ciśnienia w dolnej połowie ciała u chorych w badanych grupach, co może świadczyć o zaburzonej reakcji baroreceptorów tętniczych. Z kolei Thompson i wsp. w podobnym badaniu wykazali zmniejszoną wrażliwość BRS u pacjentów z NMS [129]. Podobne obserwacje opublikował Mosqueda-Garcia i wsp. - wykazał, że u pacjentów z omdleniami w wywiadzie i z dodatnim wynikiem testu pochyleniowego występuje obniżenie napięcia współczulnego mięśni szkieletowych oraz mniejszy wzrost stężenia noradrenaliny w trakcie stresu ortostatycznego, jak również zmniejszona wrażliwość BRS, w trakcie testu pochyleniowego i w wykonanym w późniejszym czasie testu z fenylefryną lub nitrogliceryną [83]. Nie do końca wiadomo, skąd biorą się sprzeczności w przytoczonych badaniach. Niektórzy autorzy uważają, że u pacjentów z NMS prawidłowa początkowa czynność baroreceptorów jest zachowana, dochodzi jednak do gwałtownego zahamowania ich funkcji na skutek bliżej nieznanego odruchu biorącego swój początek w receptorach sercowych [136]. Być może dochodzi do „resetowania” czynności baroreceptorów w trakcie ich dłuższego pobudzenia i niedostosowania w ten sposób siły ich odruchu w trakcie stresu ortostatycznego. Wpływ na wyniki badań może mieć również czas, w którym badany jest BRS upływający od ostatniego omdlenia. Niektórzy autorzy zauważyli, że różnice statystyczne we wrażliwości baroreceptorów tętniczych u pacjentów z NMS w porównaniu do grupy kontrolnej zanikają po upływie kilku miesięcy od wystąpienia omdlenia [100]. Przyczyną różnic może być również dobór grupy badanej i grupy kontrolnej, a także fakt, że praktycznie żadne z badań nie różnicuje NMS na ich typy.

### **1.6.3 Teoria zmniejszonej objętości krwi**

Niektórzy autorzy zaobserwowali, że NMS można zapobiec poprzez podaż albumin, soli fizjologicznej lub użycie kombinezonu antygravitacyjnego [11]. Dało to początek teorii, że NMS jest wywołane przez zmniejszoną objętość krwi krążącej. Poparciem dla tych obserwacji miała być skuteczność leczenia fludrokortyzonem (ostatecznie niepotwierdzona) [106] lub hamowanie występowania odpowiedzi wazowagalnej poprzez zwiększoną podaż soli kuchennej [31]. Nie stwierdzono jednak różnic w objętości krwi u osób z NMS w porównaniu do osób bez omdleń [54]. Obecnie wydaje się, że raczej redystrybucja krwi niż jej całkowita objętość sprzyja wystąpieniu odpowiedzi wazowagalnej i jest najwyżej czynnikiem predysponującym do jej wystąpienia niż jej głównym powodem [84].

### **1.6.4 Teoria aktywnej wazodylatacji**

Teoria powyższa zakłada, że za hipotensję w trakcie NMS odpowiada aktywna cholinergiczna wazodylatacja [84]. Jej potwierdzeniem miały być obserwacje, że wazodylatacja w warunkach ubytku krwi krążącej w trakcie krwotoku zanika po szyjnej sympatektomii. Niestety, późniejsze obserwacje nie potwierdzają tej teorii. Co więcej, nie stwierdzono, aby bloker układu cholinergicznego zapobiegał NMS [44]. Niektórzy autorzy twierdzą jednak, że rozszerzenie naczyń w trakcie reakcji wazowagalnej jest większe, niż wynikające tylko z zahamowania tonicznej aktywności współczulnej i poszukują innych, jeszcze nieznanych mechanizmów odpowiadających za to zjawisko [28].

### **1.6.5 Teoria zaburzeń oddechowych**

Ta stosunkowo nowa teoria wynika z obserwacji, że pacjenci z NMS często prezentują epizody nadmiernego ziewania i skłonność do hiperwentylacji. Stwierdzono też zwiększoną głębokość oddechu w okresie przedomdleniowym [75]. Na tej podstawie wyprowadzono teorię, że zaburzenia oddechowe mogą powodować zahamowanie aktywności współczulnej lub być wywołane przez hiperkapnię, która



powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń. Późniejsze badania jednak nie potwierdzają związku zaburzeń autonomicznych występujących w trakcie NMS z zaburzeniami oddechowymi [72].

### **1.6.6 Teoria zaburzeń krążenia mózgowego**

U podstaw tej teorii leży założenie, że NMS jest pierwotnie wywołane przez nieprawidłową regulację przepływu mózgowego w odpowiedzi na stres ortostatyczny. Niektórzy autorzy zauważyli, że u pacjentów przed NMS dochodzi do spadku przepływu krwi przez tętnicę środkową mózgu, co jest reakcją nieprawidłową, bowiem spadkowi ciśnienia tętniczego powinna towarzyszyć wazodylatacja naczyń mózgowych [46]. Inni zwrócili uwagę na występowanie aury (zawrotów głowy czy światłowstrętu) w okresie poprzedzającym omdlenie i towarzyszące im zmiany w zapisie EEG [45]. Mercader i wsp. zaobserwowali, że NMS towarzyszy nieprawidłowa aktywność w zapisie EEG w obrębie lewej półkuli mózgu, co może sugerować udział tych obszarów w regulacji układu autonomicznego i pierwotnie mózgową przyczynę wystąpienia omdlenia [78]. To zjawisko wyjaśniałoby niektóre doniesienia o skuteczności leków przeciwpadaczkowych w leczeniu NMS. Nie można jednak wykluczyć, że wszystkie opisane wyżej zjawiska są prawidłową reakcją na bradykardię i hipotonię. Spadek powrotu żylnego w trakcie stresu ortostatycznego może kompensacyjnie wywoływać hiperwentylację, bowiem w trakcie wdechu dochodzi do zahamowania tonicznej aktywności nerwu błędnego (to zjawisko odpowiada m.in. za niemiarowość oddechową rytmu serca u człowieka), hiperwentylacja z kolei, poprzez zmniejszenie prężności CO<sub>2</sub> w naczyniach mózgowia, powoduje skurcz naczyń. Należy pamiętać, że kontrola humoralna w regulacji napięcia naczyń mózgowych ma większe znaczenie niż w innych układach. Co więcej spadek perfuzji w obrębie mózgu i niedotlenienie, do których dochodzi w trakcie NMS, mogą wyjaśniać nieprawidłowości w zapisie EEG.

### **1.6.7 Teorie humoralne**

U ich podstaw leżą obserwacje o zmianach stężenia substancji endogennych

przed lub w trakcie NMS, co ma stanowić główną przyczynę wystąpienia omdlenia.

Niektórzy autorzy stwierdzili wzrost stężenia adrenaliny u pacjentów doświadczających NMS [121]. Zważywszy, że niektóre badania dowodzą dodatkowo, że w trakcie reakcji wazowagalnej dochodzi do spadku stężenia noradrenaliny we krwi, to brak równowagi pomiędzy adrenaliną i noradrenaliną może skutkować patologicznym rozszerzeniem naczyń i omdleniem [53]. Nie wiadomo jednak, czy wzrost stężenia adrenaliny nie jest jedynie prawidłową reakcją na stres. Nie stwierdzono również nasilenia objawów po dożylnym podaniu adrenaliny u pacjentów z NMS [16].

Innym, bardziej obiecującym tropem, wydaje się udział receptorów serotonergicznym w patofizjologii NMS. Wiadomo, że w ośrodku naczynioruchowym znajduje się ich duża ilość. Tę teorię potwierdza fakt, że u pacjentów z NMS leczonych z powodu depresji selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) stwierdzono mniejszą częstotliwość incydentów omdleń [109]. W badaniach na szczurach potwierdzono, że użycie blokerów syntezy serotoniny lub blokerów receptorów serotonergicznym zapobiega odruchowej bradykardii w trakcie krwotoku [79]. W jednym z mniejszych badań udowodniono również, że terapia z użyciem SSRI zmniejsza odpowiedź wazowagalną w teście pochyleniowym [26]. Niestety, te doniesienia nie zostały potwierdzone w kolejnych badaniach [126, 47]. Działanie serotoniny okazało się być w nich na poziomie placebo albo nawet słabsze niż placebo. Być może serotonina, podobnie jak np. hipowolemia, jest jedynie czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu reakcji wazowagalnej, nie wywołującym jej.

Podobne działanie prawdopodobnie ma adenozyzna. Wywiera ona ujemny efekt chronotropowy, dromotropowy i inotropowy, jak również, poprzez hamowanie tonicznej aktywności współczulnej, rozszerzający naczynia. Już dawno zauważono, że podanie adenozyzny może wywołać reakcję wazowagalną, co wykorzystano w protokołach czynnych testów pochyleniowych [116]. Saadjian i wsp. stwierdzili, że w grupie pacjentów, u których test pochyleniowy wypadł dodatnio, obserwuje się podwyższony poziom adenozyzny we krwi zarówno na początku badania, jak i w jego trakcie [107]. Należy jednak pamiętać, że na aktywność receptorów adenozynowych ma wpływ bardzo wiele czynników zewnętrznych. Wysokie spożycie metyloksantyn zwiększa ich ekspresję, a podwyższona wartość adenozyzny we krwi prowadzi w efekcie do ich desensytyzacji, co sprawia, że aktywność receptorów może być zmienna u różnych pacjentów.

Wpływ na wystąpienie odruchu wazowagalnego mogą mieć również inne

substancje, zarówno poprzez ich działanie ogólnoustrojowe, jak i rolę neurotransmitterów w ośrodku naczynioruchowym. W badaniach stwierdzono wzrost stężenia reniny [44, 39], wazopresyny [128], endoteliny [58], endorfin [95] czy tlenku azotu [59] przed NMS. Nie udowodniono jednak, aby u ludzi podanie antagonisty wymienionych wyżej związków zapobiegało wystąpieniu NMS. Wydaje się, że podwyższony poziom niektórych z nich stanowi reakcję na stres, innych jest jednym z elementów mechanizmów kompensacyjnych.

## 2. Cel pracy

Częstotliwość występowania omdleń neurogennych niewątpliwie obniża komfort życia pacjenta, a także stanowi znaczny problem socjalny i ekonomiczny. Brak wiedzy na temat przyczyn i patomechanizmów doprowadzających do omdlenia uniemożliwia skuteczną terapię. Teorii na temat powstawania odruchu wazowagalnego jest wiele, jedna z nich zakłada, że do omdlenia prowadzi nieprawidłowy odruch z baroreceptorów tętnicznych, które odpowiadają za regulację układu sercowo-naczyniowego. Dotychczasowe badania dostarczyły wielu sprzecznych informacji na temat roli baroreceptorów tętnicznych w patomechanizmie omdlenia wazowagalnego. Sprzeczność badań wynikać może z dużej różnorodności pacjentów z omdleniami wazowagalnymi pod względem wieku, objawów czy typu omdlenia. Dlatego też uznano za potrzebne zbadanie odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego i jego wpływu na typ omdlenia wazowagalnego.

Sprecyzowano również szczegółowe cele badania:

1. Ocena wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie poszczególnych faz testu pochyleniowego, zwłaszcza z uwzględnieniem fazy bezpośrednio poprzedzającej reakcję wazowagalną jak i w trakcie samej reakcji (omdlenia lub stanu przedomdleniowego).
2. Porównanie ze sobą wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego w poszczególnych grupach chorych podzielonych pod względem rodzaju zespołu wazowagalnego w celu poszukiwania ewentualnych różnic pomiędzy pacjentami.
3. Ocena spoczynkowego odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz porównanie go w poszczególnych grupach chorych pod kątem przydatności do przewidywania wyniku testu pochyleniowego.
4. Ocena wpływu rodzaju testu pochyleniowego (czynny/bierny) na wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego.

### **3. Materiał i metody**

Analiza odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego miała charakter badania retrospektywnego. Polegała na analizie zapisów cyfrowych przebiegu TP u pacjentów, u których wykonano diagnostyczny TP w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Pod uwagę wzięto jedynie TP, w których zarejestrowano bezawaryjny zapis elektrokardiograficzny oraz pomiar ciśnienia metodą ciągłą w trakcie całego okresu testu pochyleniowego oraz posiadano dane dotyczące pacjenta, takie jak: wiek, płeć i choroby towarzyszące.

Na realizację projektu badawczego wyraziła zgodę Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/360/2012).

#### **3.1 Badana populacja**

Do badania włączono grupę 94 osób w wieku 14-81 lat (średnia wieku  $33,01 \pm 14$ ), w tym 78 kobiet i 16 mężczyzn z omdleniami o charakterze neurokardiogenym w wywiadzie. Z każdą z tych osób zbierano dokładny wywiad na podstawie specjalnie do tego celu stworzonego formularza (aneks 1). Wazowagalny charakter omdleń i zasłabnięć sugerowały: występowanie ich w sytuacjach typowych dla tego typu dolegliwości, czyli w trakcie długotrwałego stania, zwłaszcza w dusznych pomieszczeniach, na widok krwi czy pod wpływem emocji oraz charakterystyczne objawy prodromalne: nadmierna potliwość, bledność powłok skórnych, nudności, zaburzenia widzenia czy uczucie duszności. W przypadku wątpliwości diagnostycznych w celu wykluczenia innego niż odruchowe tła omdlenia/zasłabnięcia pacjenta kierowano na badania dodatkowe, takie jak badanie echokardiograficzne, 24godzinny elektrokardiogram metodą Holtera, USG dopplerowskie tętnic dogłowych, badanie tomokomputerowe głowy, elektroencefalografię czy specjalistyczne konsultacje (neurologiczna, psychiatryczna).

Większość badanych osób była zdrowa, bez chorób towarzyszących. 5 osób było obciążonych chorobami towarzyszącymi, takimi jak: zoperowany ubytek w przegrodzie międzykomorowej, napadowy częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS

(najprawdopodobniej AVNRT) w wywiadzie, padaczka, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 oraz otyłość.

### 3. 2 Protokół testu pochyleniowego

Badanie przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem zaproponowanym przez Raviele i wsp. [6, 104], od narodowości jego twórców zwanym „protokołem włoskim”, który został zaaprobowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w wytycznych z 2009 roku [85]. Test ten zmodyfikowano poprzez skrócenie fazy biernej do 20 minut, bowiem udowodniono, że skrócenie fazy biernej nie wpływa w sposób istotny na czułość badania [42].

Na badanie pacjent zgłaszał się na czczo (co najmniej 6 godzin bez przyjmowania pokarmów i płynów). TP wykonywano rano, pomiędzy godziną 8.00 a 10.00 w cichym pomieszczeniu z przytłumionym światłem. Przed badaniem w celu zwiększenia bezpieczeństwa TP zakładano wkłucie dożylnie. TP przeprowadzano na specjalnie do tego celu służącym stole wyposażonym w podpórkę na stopy oraz pasy zabezpieczające pacjenta przed upadkiem. Przed właściwą fazą badania pacjent pozostawał przez 20 minut w pozycji horyzontalnej, już po założeniu wenflonu. Następnie stół do badania unoszono do kąta 60 stopni w ciągu 20 sekund. W tej pozycji pacjent pozostawał przez 20 minut (tzw. faza bierna TP). Jeśli w ciągu tego czasu nie uzyskano punktu końcowego badania, to, przy braku przeciwwskazań, podawano podjęzykowo 0,5 mg nitrogliceryny w tabletki i test kontynuowano przez kolejne 10 minut (tzw. faza czynna TP).

Za przeciwwskazania do podania nitrogliceryny uznaje się:

- nieskutecznie leczone nadciśnienie tętnicze (RR skurczowe > 160 mmHg)
- hipotonię ortostatyczną (skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mmHg)
- przebyty incydent neurologiczny lub obecność ogniskowych objawów neurologicznych

W trakcie trwania TP zapis elektrokardiograficzny oraz ciśnienie tętnicze były monitorowane i nagrywane w sposób ciągły za pomocą urządzenia Task Force Monitor

(CNSystems, Austria). Zapis ekg uzyskano z czterech odprowadzeń przedsercowych, a ciśnienie tętnicze mierzono zarówno za pomocą czujnika zakładanego na palec (dla każdego skurczu serca metodą odciążenia ściany naczynia), jak i mankietu ramiennego (metodą oscylometryczną w odstępach czasowych co 2 minuty).

Za punkty końcowe TP uznawano:

- wystąpienie omdlenia lub stanu przedomdleniowego
- wystąpienie nasilonej reakcji polekowej
- brak zgody pacjenta na kontynuację badania

W momencie wystąpienia jednego z punktów końcowych badanie przerywano i pacjenta przywracano do pozycji horyzontalnej w ciągu około 15-20 sekund.

**Omdlenie** definiowano jako całkowitą, przejściową utratę przytomności.

**Stan przedomdleniowy** definiowano jako subiektywne wrażenie pacjenta „prawie omdlenia” z towarzyszącymi zawrotami głowy, uczuciem osłabienia, zaburzeniami widzenia, jednak bez pełnej utraty przytomności.

**Nasiloną reakcję polekową**, obserwowaną jedynie w przypadku testów czynnych, definiowano jako powolny (>5 minut) spadek ciśnienia tętniczego z uczuciem osłabienia czy zawrotów głowy (w skrajnych przypadkach z pełną utratą przytomności), jednak z wyraźnie odczuwalną różnicą objawów w stosunku do objawów występujących w życiu codziennym.

**Reakcję wazowagalną** definiowano jako spadek ciśnienia tętniczego i/lub akcji serca w trakcie testu pochyleniowego spełniający kryteria dodatniego wyniku testu, prowadzącą do wystąpienia omdlenia lub stanu przedomdleniowego.

### 3.3 Klasyfikacja wyniku testu pochyleniowego

Na podstawie wykonanego testu pochyleniowego pacjenta kwalifikowano do jednej z grup:

- **VVS1** – grupa pacjentów, u których na podstawie klasyfikacji VASIS'99 rozpoznano typ 1, czyli mieszany zespół wazowagalnego. Oznacza to, że w trakcie badania doszło do reakcji wazowagalnej, przebiegającej z omdleniem lub stanem przedomdleniowym, wywołanej spadkiem ciśnienia tętniczego oraz odruchową bradykardią, akcja serca jednak nie była wolniejsza niż 40/min, nie obserwowano asystolii  $\geq 3$  sekund, a jeśli akcja serca była niższa niż 40/min, to przez okres krótszy niż 10 sekund.

- **VVS2** – grupa pacjentów, u których na podstawie klasyfikacji VASIS'99 rozpoznano typ 2, czyli kardiodepresyjny zespół wazowagalnego (zarówno typ 2A jak i 2B). Oznacza to, że w trakcie badania doszło do reakcji wazowagalnej, przebiegającej z omdleniem lub stanem przedomdleniowym, wywołanej spadkiem akcji serca  $< 40$  min przed okres dłuższy niż 10 sekund lub wystąpiła asystolia  $\geq 3$  sekundy.

- **VVS3** - grupa pacjentów, u których na podstawie klasyfikacji VASIS'99 rozpoznano typ 3, czyli wazodepresyjny zespół wazowagalnego. Oznacza to, że w trakcie badania doszło do reakcji wazowagalnej przebiegającej z omdleniem lub stanem przedomdleniowym wywołanej spadkiem ciśnienia tętniczego, bez towarzyszącego zwolnienia akcji serca o więcej niż 10% wartości maksymalnej.

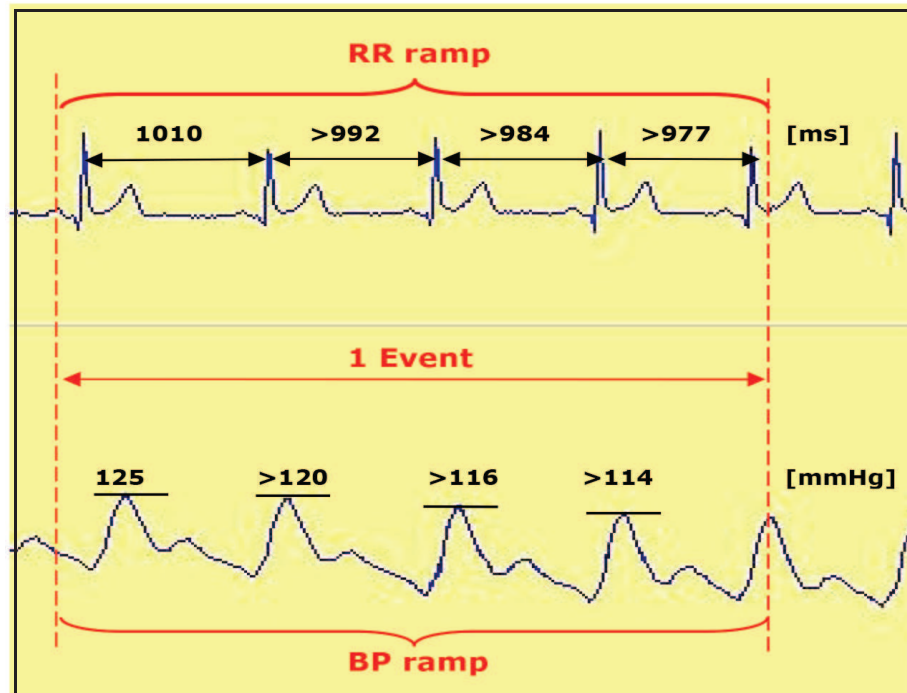
- **NEG4** – grupa pacjentów, u których test pochyleniowy w kierunku zespołu wazowagalnego wypadł negatywnie, czyli nie obserwowano omdlenia ani stanu przedomdleniowego wywołanego odruchową bradykardią lub/i spadkiem ciśnienia tętniczego.

### 3.4 Sekwencyjna analiza wrażliwości baroreceptorów tętnicznych

Odruch z baroreceptorów tętnicznych mierzono metodą sekwencyjną. Metoda ta polega na pomiarach zmian długości cyklu serca przypadających na jednostkę ciśnienia



tętniczego. W trakcie testu pochyleniowego skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) oraz odstęp RR w zapisie elektrokardiograficznym były automatycznie analizowane przez odpowiednie oprogramowanie, które rejestrowało sekwencje co najmniej 3 skurczów serca, w trakcie których obserwowano równoczesny spadek lub wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego i długości odstępu RR, przy czym wydłużaniu się odstępu RR towarzyszył wzrost SBP, a skracaniu się odstępu RR odpowiednio jego spadek. Zależność tę zobrazowano na rycinie 5.



Rycina 5. Sekwencja 4 skurczów serca, w trakcie których spadkowi skurczowego ciśnienia tętniczego odpowiada jednoczesne skracanie się odstępu RR. Taka sekwencja odpowiada jednemu zdarzeniu BRS [CNSystems, User's Guide, 2007].

Dla każdej sekwencji najmniejsza rejestrowana różnica odstępu RR wynosiła 4 ms, a różnica SBP 1 mmHg. Zmiana odstępu RR (RRI, *RR interval*) przypadająca na jednostkę ciśnienia tętniczego jest miarą wrażliwości baroreceptorów tętniczych (BRS; ms/mmHg).

$$\text{BRS} = \frac{\Delta\text{RRI}}{\Delta\text{SBP}} \left[ \frac{\text{ms}}{\text{mmHg}} \right]$$

Sekwencje, w trakcie których obserwowano wzrost skurczowego ciśnienia

tętniczego z towarzyszącym mu wzrostem odstępu RR, nazywano sekwencjami rosnącymi, podczas gdy sekwencje, w trakcie których obserwowano spadek skurczowego ciśnienia tętniczego z towarzyszącym mu skracaniem odstępu RR, sekwencjami malejącymi. BRS dla danego okresu czasu była liczona jako średnia wszystkich sekwencji malejących i rosnących.

W celu oceny wartości BRS w poszczególnych fazach badania test pochyleniowy podzielono na 4 okresy:

I – faza wstępna, przed fazą pionizacji, w trakcie której pacjent pozostawał w pozycji horyzontalnej przez 20 minut

II – pierwsze 5 minut po pionizacji pacjenta do kąta 60 stopni

III – 2 minuty przed wystąpieniem omdlenia lub stanu przedomdleniowego o podłożu wazowagalnym

IV – 1 minuta w trakcie samego omdlenia lub stanu przedomdleniowego. W trakcie tej fazy pacjenta w ciągu 15-20 sekund przywracano do pozycji horyzontalnej.

Wszystkie 4 fazy były uwzględniane w badaniach, w których doszło do omdlenia lub zasłabnięcia. Jeśli wynik testu był negatywny, to dla danego pacjenta BRS liczono tylko w fazach I i II.

U każdego pacjenta dla poszczególnych założonych okresów TP osobno liczono średnią wartość BRS. Następnie obliczono średnią wartość BRS w trakcie TP dla wszystkich badań łącznie oraz oddzielnie dla każdej grupy przypadków (VVS1, VVS2, VVS3, NEG4) i porównano je ze sobą. Porównano również wartości BRS w poszczególnych fazach TP u chorych, u których doszło do reakcji wazowagalnej w teście biernym i chorych, u których doszło do reakcji wazowagalnej dopiero w teście czynnym.

Jeśli do reakcji wazowagalnej doszło na początku TP, a czas liczony od początku pionizacji do wystąpienia omdlenia lub stanu przedomdleniowego był mniejszy niż 7 minut, to dla III fazy liczono 2 minuty poprzedzające reakcję wazowagalną, natomiast dla fazy II pozostały okres czasu od początku pionizacji do początku fazy III.

Jeśli do reakcji wazowagalnej doszło na początku TP, a czas liczony od początku pionizacji do wystąpienia omdlenia lub stanu przedomdleniowego był mniejszy niż 3

minuty, to czas od początku pionizacji do wystąpienia omdlenia lub stanu przedomdleniowego dzielono na połowę, z czego pierwsza połowa tego okresu czasu stanowiła fazę II, a druga połowa fazę III. Należy przy tym zaznaczyć, że teoretycznie przy tak krótkim czasie trwania pionizacji mogły wystąpić trudności diagnostyczne z odróżnieniem omdlenia na tle wazowagalnym od omdlenia na tle hipotonii ortostatycznej. Hipotonia ortostatyczna jednak rzadko jest chorobą pierwotną, najczęściej jest objawem innej jednostki chorobowej (metabolicznej, neurologicznej, zapalnej, itp.) lub wpływu leków, co można ustalić, przeprowadzając z pacjentem dokładny wywiad choroby [76]. Co więcej, od omdlenia na tle neurogennym odróżnia ją brak kardiodepresyjnej składowej odruchu wazowagalnego, stąd w praktyce wśród badanej grupy pacjentów nie pojawiły się tego typu wątpliwości diagnostyczne.

### **3.5 Metody analizy statystycznej**

Do analizy statystycznej posłużono się programem komputerowym Statistica (vs 10,0, StatSoft Inc.). W celu opisanego grupy badanej użyto wartości bezwzględnych liczby przypadków, wskaźników struktury, wartości średniej oraz odchylenia standardowego. Wyniki BRS przedstawiono jako wartości średnie. W ocenie istotności zmian wskaźnika BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego oraz jego zależności od typu omdlenia lub rodzaju testu (czynny lub bierny) użyto analizy wariancji dla pomiarów powtarzalnych. Oceny różnic zmiennych demograficznych, takich jak wiek i płeć w poszczególnych grupach pacjentów, w zależności od typu omdlenia, zastosowano odpowiednio metodę jednoczynnikowej analizy wariancji i dokładny test Chi kwadrat. We wszystkich testach za istotną statystycznie przyjmowano wartość  $p < 0,05$ .

## 4. Wyniki

### 4.1 Dane demograficzne a wynik testu pochyleniowego

Zanalizowano wyniki TP 94 pacjentów, w tym 78 kobiet i 16 mężczyzn. Średnia wieku wyniosła w całej grupie 33,01±14 lat.

- U 48 pacjentów rozpoznano zespół wazowagalny typu 1 (VVS 1 - mieszany).
- U 19 pacjentów rozpoznano zespół wazowagalny typu 2 (VVS 2 - kardiodepresyjny).
- U 7 pacjentów rozpoznano zespół wazowagalny typu 3 (VVS 3 - wazodepresyjny).
- U 20 pacjentów nie rozpoznano zespołu wazowagalnego (NEG4).

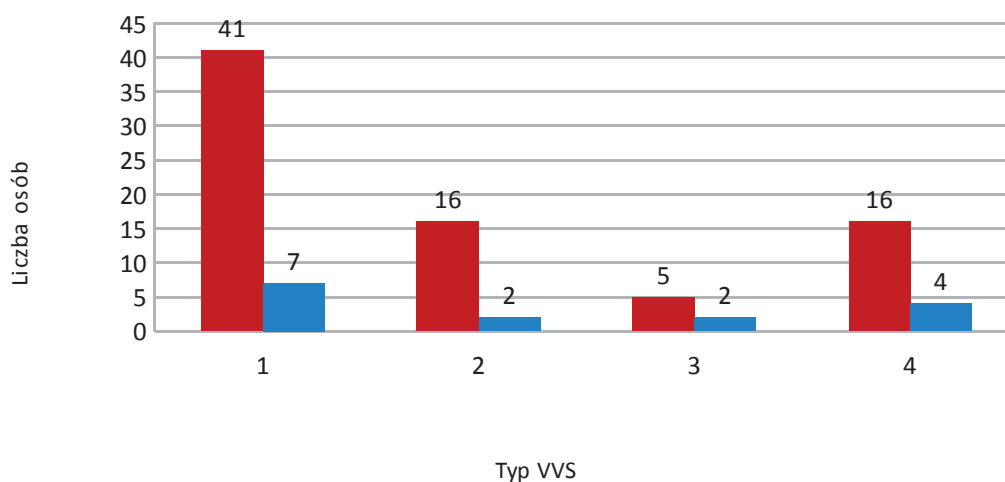
Szczegółowe dane dotyczące liczebności i wieku w poszczególnych grupach przedstawia tabela 6.

	VVS1	VVS2	VVS3	NEG4
Liczebność grupy	48 (51,1%)	19 (20,2%)	7 (7,4%)	20 (21,3%)
Wiek min.	16	16	15	14
Wiek maks.	81	56	62	69
Średnia wieku	33,3	29,4	33,4	35,6
Odchylenie standardowe	13,9	12,5	17,6	14,6

Tabela 6. Dane dotyczące wieku grup badanych, liczby podane w latach. Nie stwierdzono różnic pod względem wieku w badanych grupach pacjentów (p=ns).

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pod względem wieku w zależności od grupy, do której przydzielono pacjenta na podstawie wyniku testu pochyleniowego (p=ns). Nie stwierdzono również istotnie statystycznych różnic pod względem płci pomiędzy grupami (p=ns). We wszystkich grupach przewagę stanowiły kobiety.

Szczegółowe dane odnośnie liczby kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Liczba kobiet i mężczyzn w badanej grupie. Numery na osi X odpowiadają poszczególnym grupom: 1 – VVS1, 2 – VVS2, 3 – VVS3, 4 – NEG; oś Y odpowiada liczbie osób. Kolorem czerwonym oznaczono kobiety, kolorem niebieskim mężczyzn.

#### 4.2 Obciążenia chorobami przewlekłymi w badanych grupach pacjentów

Ze względu na stosunkowo młody wiek pacjentów diagnozowanych w kierunku zespołu wazowagalnego właściwie nie obserwowano zwiększonej chorobowości. Zdarzały się pojedyncze przypadki osób, u których rozpoznano choroby towarzyszące. Sytuacja ta przedstawiała się następująco:

##### 4.2.1 Grupa VVS1

W grupie pacjentów VVS1 występowały następujące obciążenia dodatkowe:

- u 1 pacjenta zdiagnozowano zespół rakowiaka
- u 1 pacjenta występował napadowy częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS w wywiadzie (najprawdopodobniej AVNRT)
- u 1 pacjenta zdiagnozowano padaczkę

#### **4.2.2 Grupa VVS2**

W grupie pacjentów VVS2 u 1 pacjenta stwierdzono VSD po korekcji kardiochirurgicznej.

#### **4.2.3 Grupa VVS3**

W grupie pacjentów VVS3 nie było pacjentów z obciążeniami dodatkowymi.

#### **4.2.4 Grupa NEG4**

W grupie pacjentów z negatywnym wynikiem TP 1 pacjent był obciążony nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i otyłością.

### **4.3 Wynik testu pochyleniowego a rodzaj testu pochyleniowego**

W każdej grupie pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik testu pochyleniowego, wystąpienie reakcji wazowagalnej obserwowano zarówno w fazie biernej, jak i w fazie czynnej TP.

Średni czas, po którym dochodziło do wystąpienia objawów wazowagalnych pozwalających zakończyć TP, wynosił  $20,0 \pm 5,9$  minut. U pacjentów, u których doszło do objawów VVS w fazie biernej wynosił on  $13,7 \pm 6,6$  minut, podczas gdy u pacjentów, u których wykonywano fazę czynną wynosił  $22,7 \pm 3,2$  minut (czyli po upływie 2,7 minut fazy czynnej).

Do reakcji wazowagalnej dopiero w teście czynnym doszło odpowiednio:

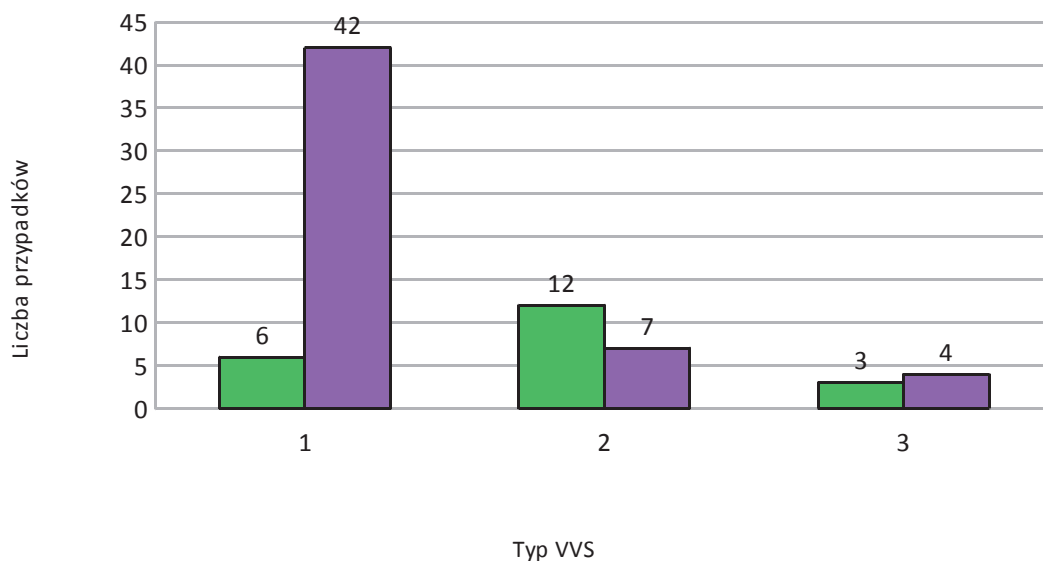
–w grupie VVS1 u 42 pacjentów (z 48 dodatnich)

–w grupie VVS2 u 7 pacjentów (z 19 dodatnich)

–w grupie VVS3 u 4 pacjentów (z 7 dodatnich)

W grupie NEG4, co wynika z metodyki badania, nitroglicerynę podano wszystkim pacjentom i nie uzyskano odpowiedzi wazowagalnej.

Powyższe zależności przedstawiono na rycinie 7.



Rycina 7. Liczba przeprowadzonych testów biernych (tylko faza bierna TP) i czynnych (zarówno faza bierna, jak i czynna). Numery na osi X odpowiadają poszczególnym grupom: 1 – VVS1, 2 – VVS2, 3 – VVS3; oś Y odpowiada liczbie przypadków. Kolorem zielonym oznaczono testy bierne, fioletowym czynne.

Należy dodać, że w przebiegu TP w grupie VVS2 u 2 pacjentów obserwowano wystąpienie epizodu bloku przedsionkowo-komorowego: II stopnia 2:1 oraz III stopnia, natomiast w grupie NEG4 u 1 pacjenta stwierdzono reakcję dysautonomiczną, nie prowadzącą jednak do omdlenia czy zasłabnięcia wazowagalnego.

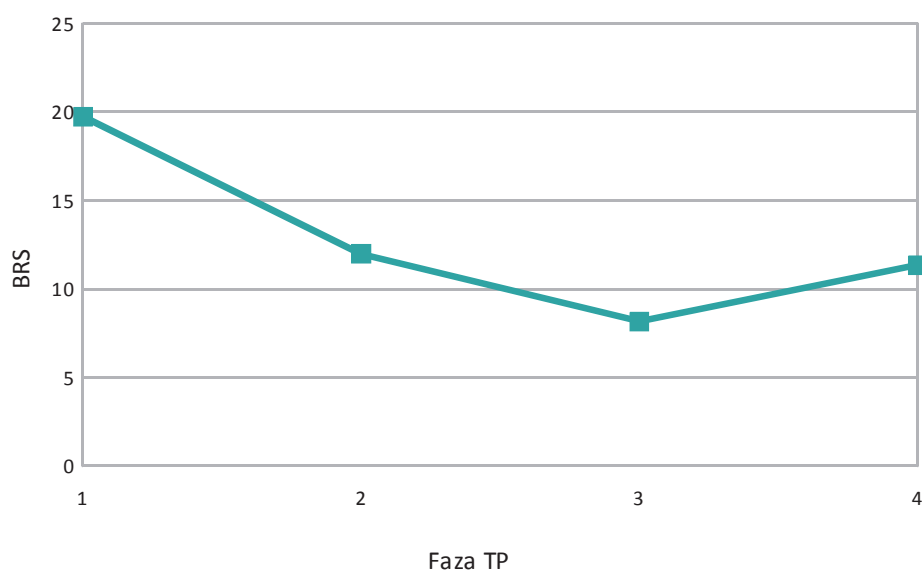
#### **4.4 Wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego**

Na podstawie zarejestrowanych zapisów i szczegółowej analizy danych wyznaczono średni BRS w poszczególnych, wymienionych wcześniej fazach testu pochyleniowego. Dla całej grupy pacjentów wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,75 \pm 15,31$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,00 \pm 6,64$  ms/mmHg, fazie III  $8,17 \pm 6,53$  ms/mmHg i fazie IV  $11,36 \pm 10,3$  ms/mmHg.

Dane te podsumowano w tabeli 7. i na rycinie 8.

	Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Średnia wartość BRS [ ms/mmHg]	19,75	12	8,17	11,36
Odchylenie standardowe	15,31	6,64	6,53	10,3

Tabela 7. Wartości BRS dla całej grupy pacjentów w założonych fazach TP.



Rycina 8. Wykres zmian wartości BRS dla całej grupy pacjentów w trakcie TP w kolejnych fazach badania, 1 - faza I, 2 - faza II, 3 - faza III, 4 - faza IV.

Z początkiem fazy I wartość BRS była najwyższa, aby potem przez pozostałe dwie fazy (II/III) stopniowo obniżała się, uzyskując minimalną wartość w momencie przed wystąpieniem omdlenia. Od momentu wystąpienia omdlenia wartość BRS rosła, nie osiągając jednak poziomu obserwowanego podczas I fazy.

W analizie statystycznej potwierdzono istotną statystycznie różnicę wartości BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego ( $p < 0,001$ ). Należy przy tym podkreślić, że użyta metoda statystyczna służyła do oceny wpływu analizowanego czynnika na mierzoną zmienną zależną (czyli wpływu fazy TP na wartość BRS), nie przeprowadzono natomiast analizy porównań wielokrotnych pomiędzy poszczególnymi pomiarami ani w całej populacji badanej, ani w poszczególnych grupach.



Policzono również wartość BRS w poszczególnych fazach TP dla każdego typu omdlenia osobno.

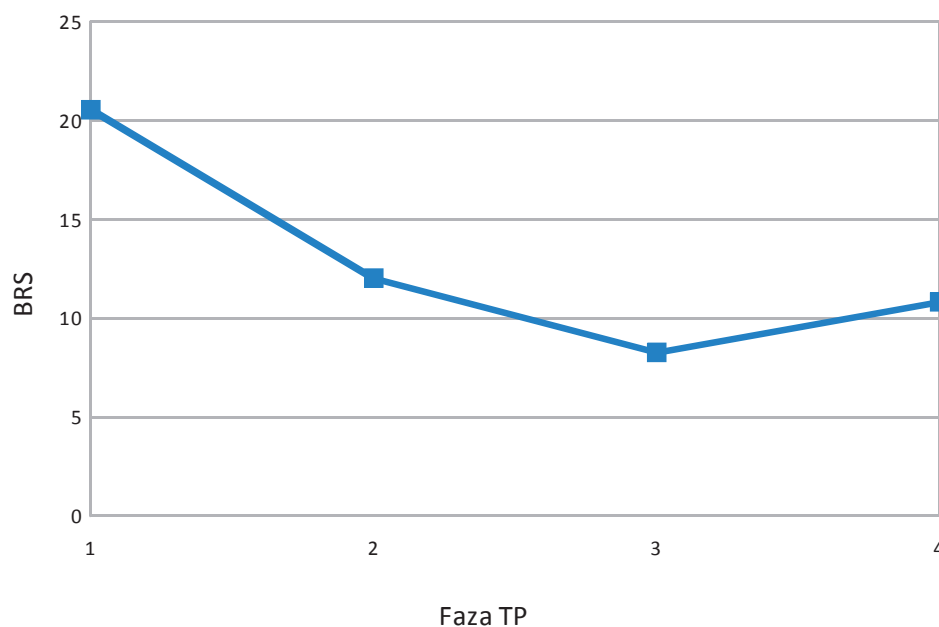
#### 4.4.1 Wartość BRS w grupie VVS1

Dla pacjentów z grupy VVS1 wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $20,56 \pm 17,17$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,02 \pm 6,48$  ms/mmHg, fazie III  $8,27 \pm 7,74$  ms/mmHg i fazie IV  $10,83 \pm 9,85$  ms/mmHg.

Dane te podsumowano w tabeli 8. i na rycinie 9.

	Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Średnia wartość BRS [ms/mmHg]	20,56	12,02	8,27	10,83
Odchylenie standardowe	17,17	6,48	7,74	9,85

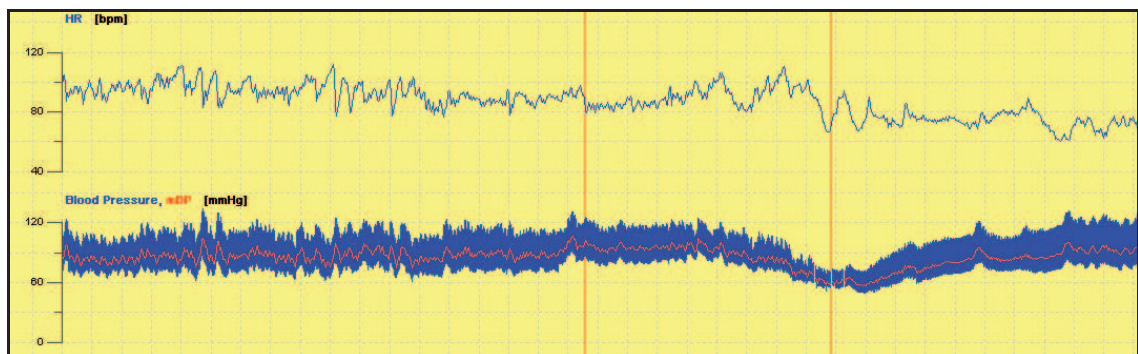
Tabela 8. Wartości BRS dla grupy VVS1 w założonych fazach TP.

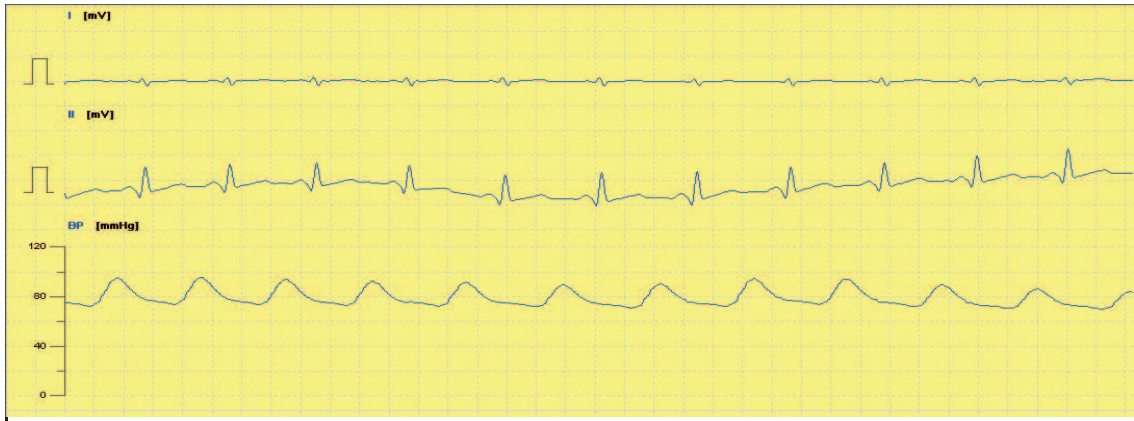


Rycina 9. Wykres zmian wartości BRS w grupie VVS1 w trakcie TP w kolejnych fazach badania, 1 - faza I, 2 - faza II, 3 - faza III, 4 - faza IV.

W grupie VVS1 również rejestrowano najwyższe wartości BRS w I fazie badania, które potem w trakcie trwania II i III fazy stopniowo obniżały się, podobnie jak wartości liczone dla całej grupy badanej. Ponownie najniższą wartość BRS obserwowano przed wystąpieniem omdlenia, jak również stwierdzono wzrost wartości BRS w fazie IV. Wartości BRS w poszczególnych fazach TP dla grupy VVS1 były porównywalne do wartości BRS dla całej grupy badanej: wartość BRS była nieco wyższa w fazie I, praktycznie identyczna dla faz II i III oraz nieznacznie niższa w fazie IV.

Na rycinie 10. przedstawiono przykładowy zapis graficzny testu pochyleniowego uzyskany z programu Task Force Monitor, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną typu mieszanego. Górny panel przedstawia wykresy akcji serca oraz wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w trakcie dłuższego fragmentu testu pochyleniowego. Pierwsza linia pionowa (liczona od lewej) oznacza moment podania nitrogliceryny, druga linia pionowa moment omdlenia. Środkowy panel przedstawia wybrany fragment zapisu EKG (2 odprowadzenia) oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą beat-to-beat w trakcie pionizacji, HR wynosiła 105/min, BP wynosiło 107/74 mmHg. Dolny panel przedstawia fragment zapisu EKG oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego w trakcie omdlenia – HR wynosiła 72/min, BP wynosiło 68/50 mmHg.





Rycina 10. Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze mieszanym.

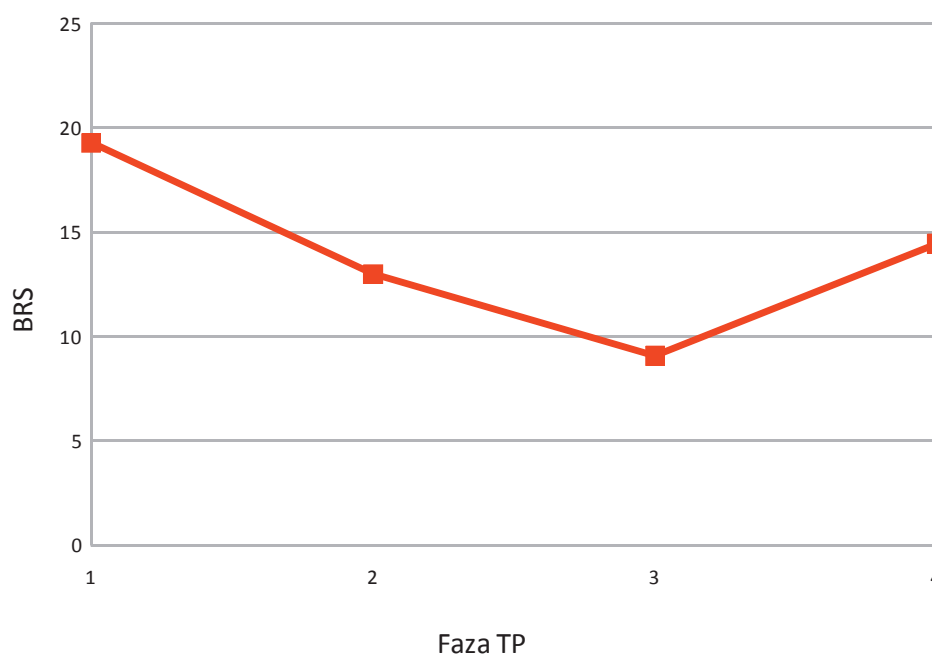
#### 4.4.2 Wartość BRS w grupie VVS2.

Dla pacjentów z grupy VVS2 wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,28 \pm 14,67$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,99 \pm 7,24$  ms/mmHg, fazie III  $9,07 \pm 3,20$  ms/mmHg i fazie IV  $14,44 \pm 12,08$  ms/mmHg.

Dane te podsumowano w tabeli 9. i na rycinie 11.

	Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Średnia wartość BRS [ms/mmHg]	19,28	12,99	9,07	14,44
Odchylenie standardowe	14,67	7,24	3,2	12,08

Tabela 9. Wartości BRS dla grupy VVS2 w założonych fazach TP.

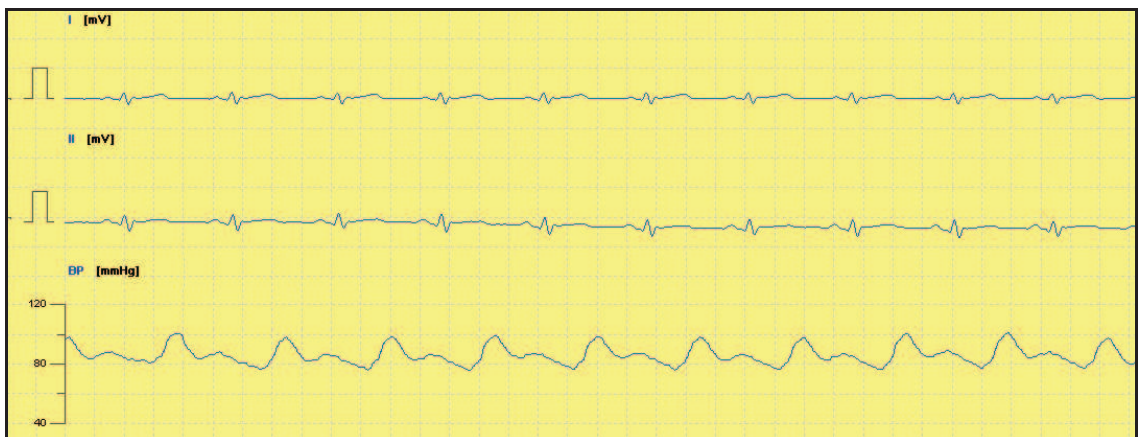
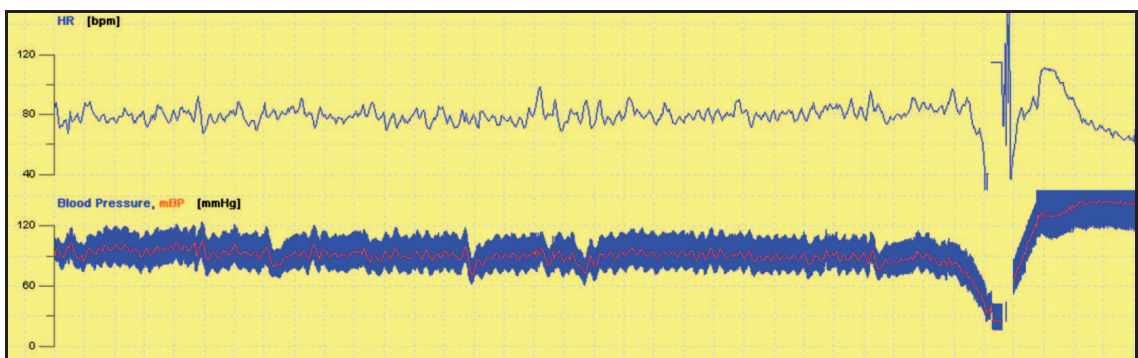


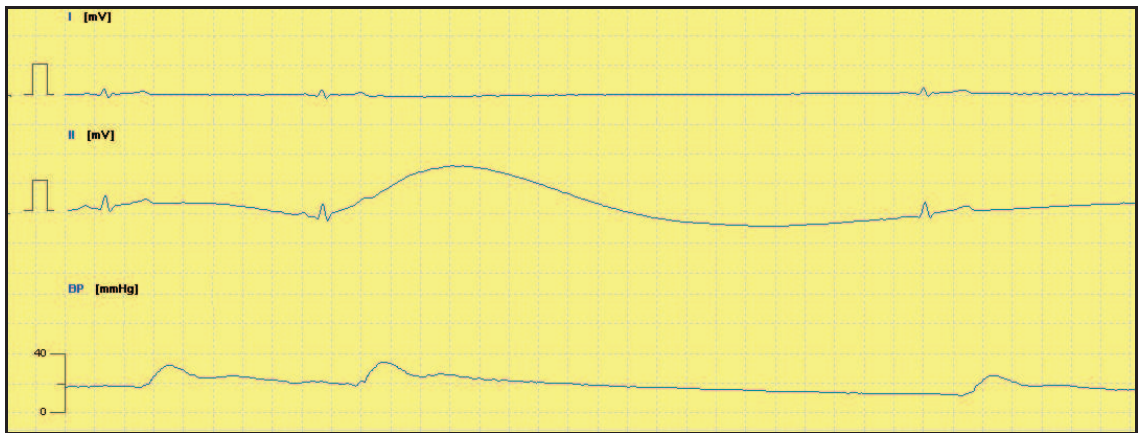
Rycina 11. Wykres zmian wartości BRS w grupie VVS2 w trakcie TP w kolejnych fazach badania, 1 - faza I, 2 - faza II, 3 - faza III, 4 - faza IV.

W grupie VVS2 również obserwowano najwyższą wartość BRS w I fazie TP, niższą w fazie II i najniższą w fazie III, z ponownym wzrostem wartości BRS w fazie IV. Dla grupy VVS2 również wartości BRS były porównywalne z wartościami wyliczonymi w poszczególnych fazach TP dla całej grupy badanej, z podobnymi wartościami liczbowymi w fazach I i II oraz lekko wyższymi w fazach III i IV.

Dodatkowo na rycinach 12. i 13. przedstawiono przykładowe zapisy graficzne testu pochyleniowego uzyskane z programu Task Force Monitor, w trakcie których obserwowano reakcję wazowagalną typu kardiodepresyjnego – na rycinie 12. z asystolią, na rycinie 13. bez asystolii. Górny panel ryciny 12. przedstawia wykresy

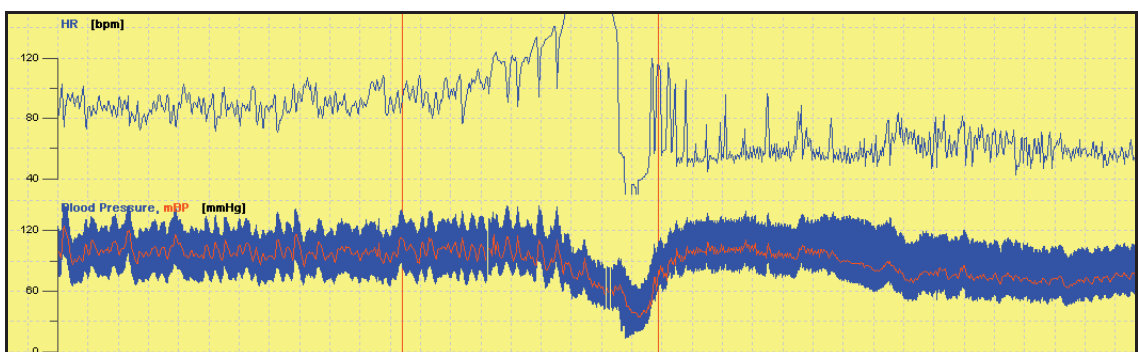
akcji serca oraz wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w trakcie dłuższego fragmentu testu pochyleniowego. Pod koniec zapisu widoczny jest moment omdlenia z gwałtownym spadkiem HR i BP. Środkowy panel przedstawia wybrany fragment zapisu EKG (2 odprowadzenia) oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą beat-to-beat w trakcie pionizacji, HR wynosiła 80/min, BP wynosiło 105/75 mmHg. Dolny panel przedstawia fragment zapisu EKG oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego w trakcie omdlenia – wystąpiła asystolia z pauzą 3,9 sekundy, towarzyszące RR nieoznaczalne.

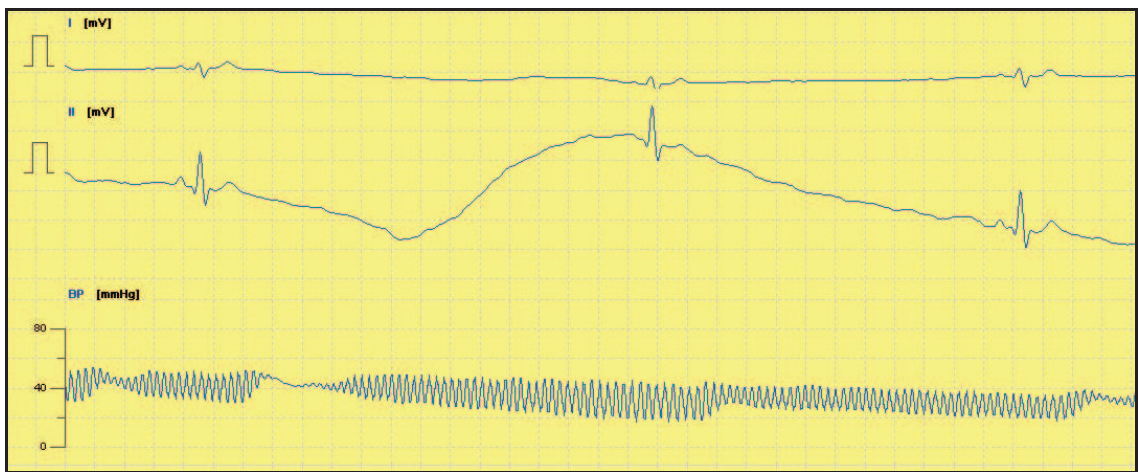




Rycina 12. Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze kardiodepresyjnym z asystolią.

Kolejna rycina przedstawia analogiczny zapis dodatniego testu pochyleniowego z typem kardiodepresyjnym odpowiedzi wazowagalnej, z tym, że bez asystolii. Górny panel przedstawia wykresy akcji serca oraz wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w trakcie dłuższego fragmentu testu pochyleniowego. Pierwsza linia pionowa (liczona od lewej) oznacza moment podania nitrogliceryny, druga linia pionowa moment omdlenia. Środkowy panel przedstawia wybrany fragment zapisu EKG (2 odprowadzenia) oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą beat-to-beat w trakcie pionizacji, HR wynosiła 100/min, BP wynosiło 110/85 mmHg. Dolny panel przedstawia fragment zapisu EKG oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego w trakcie omdlenia, HR wynosiła 20/min, jednak przez mniej niż 10 sekund, BP wynosiło 60/40 mmHg (wykres BP zakłócony artefaktami).





Rycina 13. Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze kardiodepresyjnym bez asystolii.

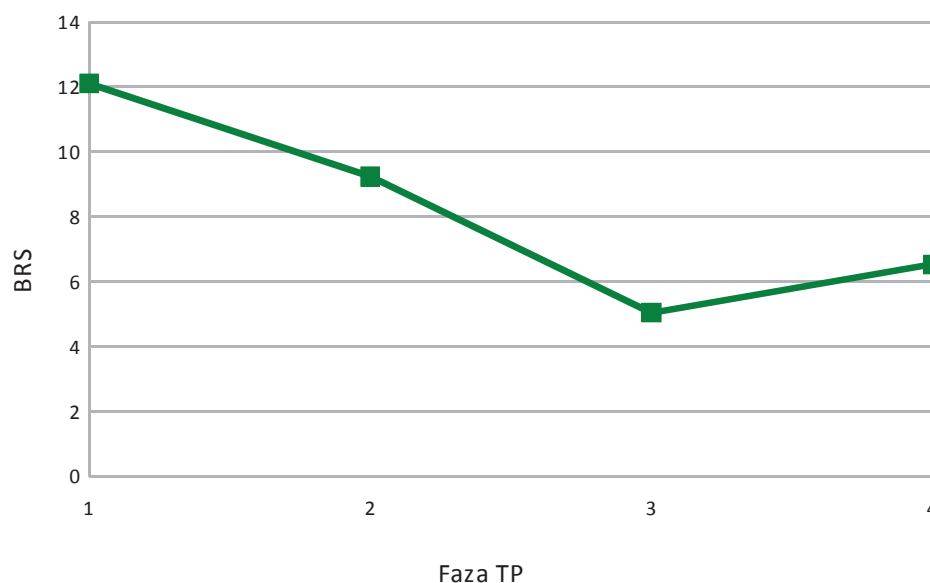
#### 4.4.3 Wartość BRS w grupie VVS3.

Dla pacjentów z grupy VVS3 wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $12,11 \pm 5,00$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $9,24 \pm 4,96$  ms/mmHg, fazie III  $5,04 \pm 2,42$  ms/mmHg i fazie IV  $6,53 \pm 5,56$  ms/mmHg.

Dane te podsumowano w tabeli 10. i na rycinie 14.

	Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Średnia wartość BRS [ms/mmHg]	12,11	9,24	5,04	6,53
Odchylenie standardowe	5	4,96	2,42	5,5

Tabela 10. Wartości BRS dla grupy VVS3 w założonych fazach TP.



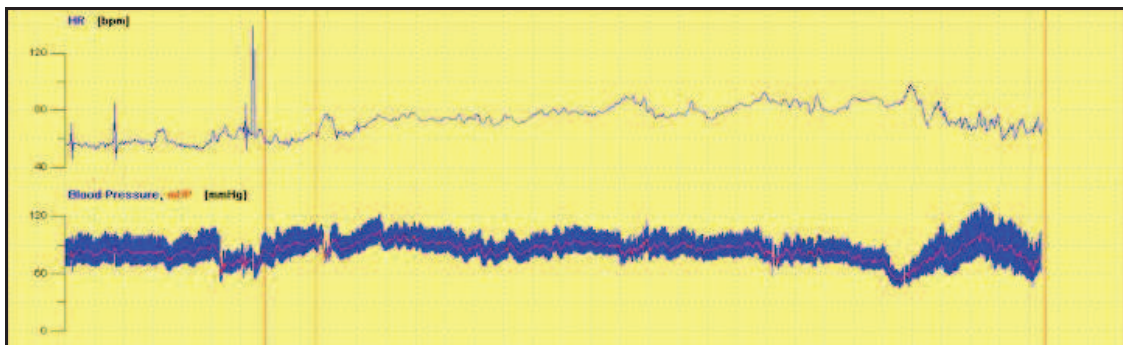
Rycina 14. Wykres zmian wartości BRS w grupie VVS3 w trakcie TP w kolejnych fazach badania, 1 - faza I, 2 - faza II, 3 - faza III, 4 - faza IV.

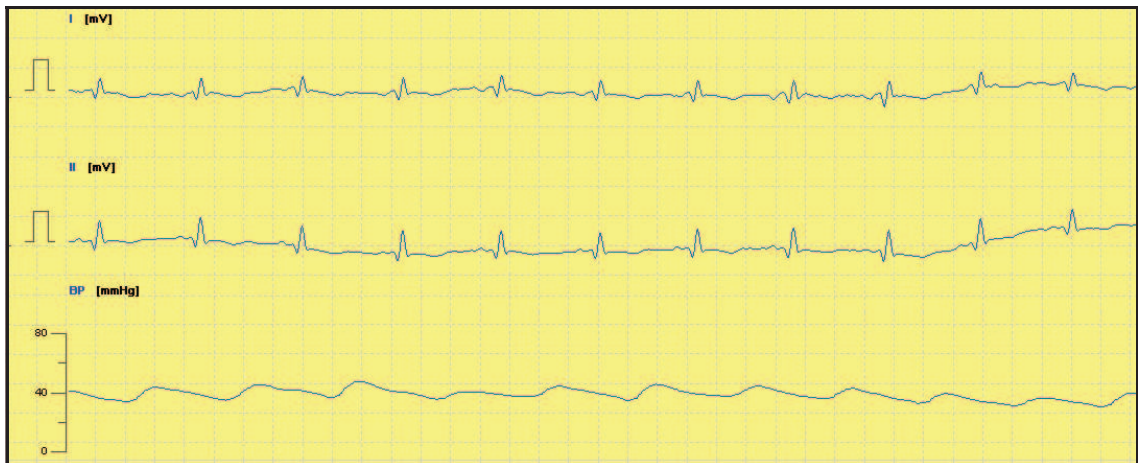
W grupie VVS3, podobnie jak w poprzednich 2 grupach, również najwyższe wartości BRS rejestrowano w I fazie badania. W dalszych etapach badania (faza II i III) BRS sukcesywnie spadał, ponownie osiągając najniższą wartość w fazie III, z zauważalnym wzrostem w fazie IV. W tej grupie badanej najwyraźniej zarysowały się różnice wartości BRS w poszczególnych fazach w porównaniu do całej grupy badanej – we wszystkich fazach dla grupy VVS3 są one wyraźnie niższe, niemniej należy zauważyć, że grupa VVS3 jest również najmniej liczną grupą z wszystkich badanych.

Dodatkowo na rycinie 15. przedstawiono przykładowy zapis graficzny testu pochyleniowego uzyskany z programu Task Force Monitor, w trakcie którego



obserwowano reakcję wazowagalną typu wazodepresyjnego. Górny panel przedstawia wykresy akcji serca oraz wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w trakcie dłuższego fragmentu testu pochyleniowego. Środkowy panel przedstawia wybrany fragment zapisu EKG (2 odprowadzenia) oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą beat-to-beat w trakcie pionizacji, HR wynosiła 82/min, BP wynosiło 95/75 mmHg. Dolny panel przedstawia fragment zapisu EKG oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego w trakcie omdlenia, HR wynosiła 85/min, widoczny spadek BP do 60/40 mmHg.





Rycina 15. Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze wazodepresyjnym.

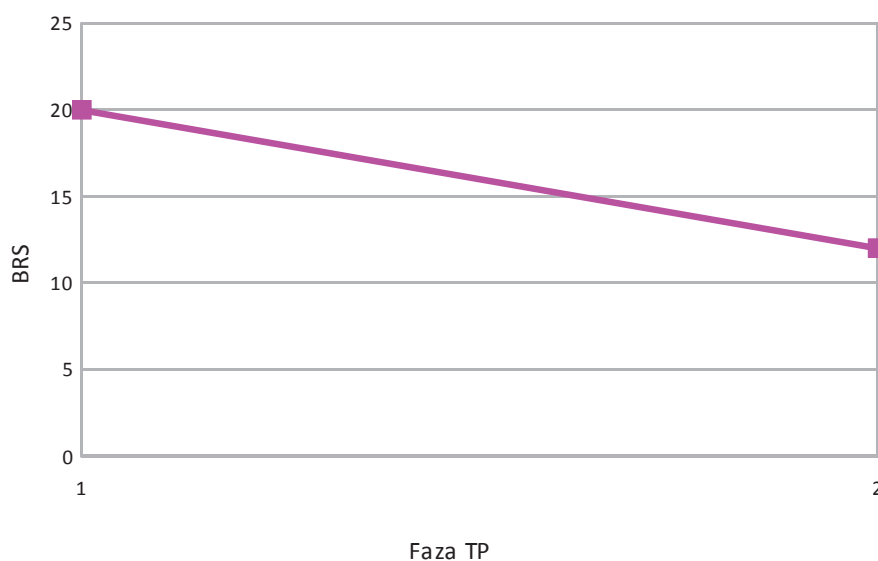
#### 4.4.4 Wartość BRS w grupie NEG4.

Dla pacjentów z grupy NEG4 wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,98 \pm 12,26$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,00 \pm 7,1$  ms/mmHg. W tej grupie badanej BRS liczono tylko dla fazy I i II, co wynika z naturalnego przebiegu TP, bowiem brak objawów omdlenia czy zasłabnięcia nie pozwalał na wyznaczenie faz III i IV.

Dane te podsumowano w tabeli 11. i na rycinie 16.

	Faza I	Faza II
Średnia wartość BRS [ms/mmHg]	19,98	12
Odchylenie standardowe	12,26	7,1

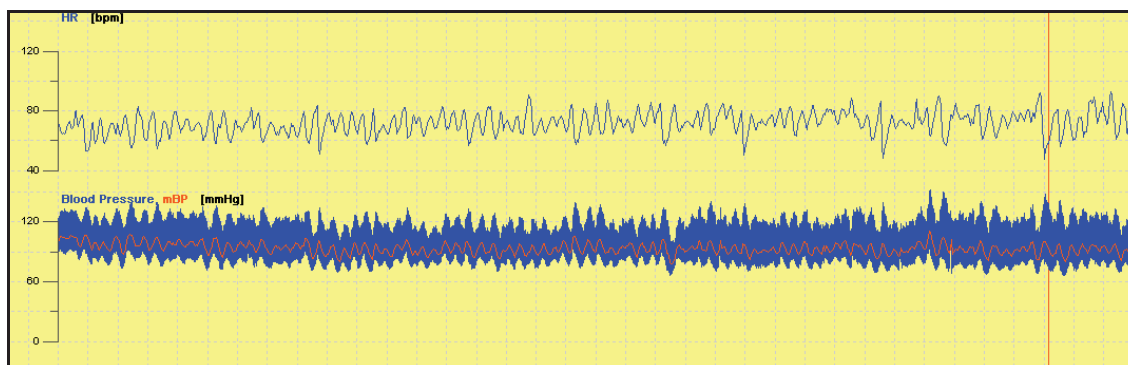
Tabela 11. Wartości BRS dla grupy NEG4 w założonych fazach TP.



Rycina 16. Wykres zmian wartości BRS w grupie NEG4 w trakcie TP w kolejnych fazach badania, 1 - faza I, 2 - faza II.

W grupie NEG4 również obserwowano wyraźnie wyższą wartość BRS w I fazie badania niż w II. Co więcej, wartości BRS w obu fazach były niemal identyczne, co wartości BRS w fazie I i II liczone dla całej grupy badanej.

Na kolejnej rycinie zobrazowano przykładowy zapis graficzny ujemnego testu pochyleniowego uzyskany z programu Task Force Monitor. Górny panel tej ryciny przedstawia wykresy akcji serca oraz wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w trakcie dłuższego fragmentu testu pochyleniowego, linią pionową zaznaczono moment podania nitrogliceryny. Środkowy panel przedstawia wybrany fragment zapisu EKG (2 odprowadzenia) oraz wykres wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą beat-to-beat w trakcie pionizacji, HR wynosiła 75/min, BP wynosiło 125/75 mmHg.

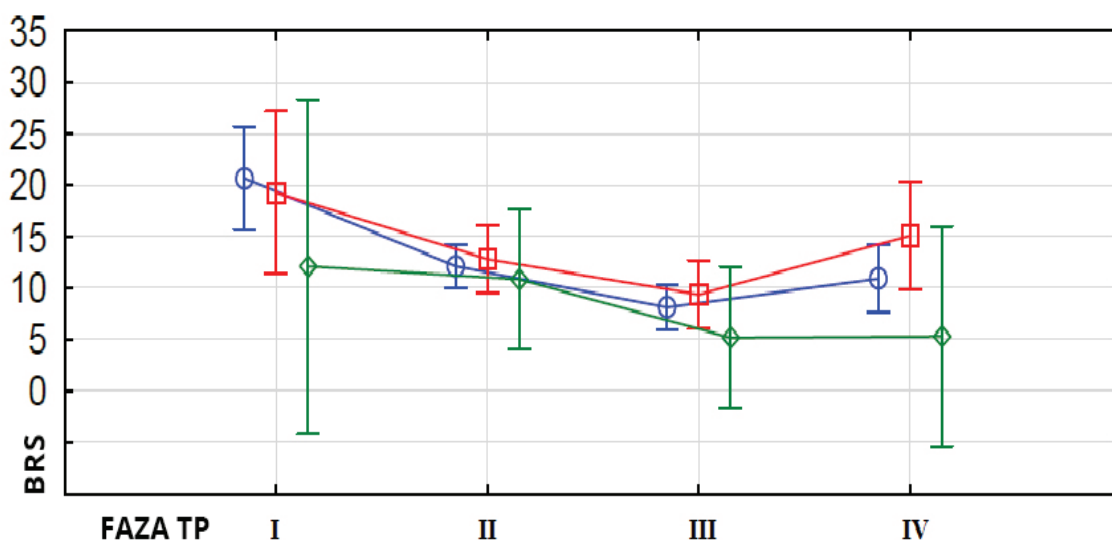


Rycina 17. Przykładowy zapis ujemnego testu pochyleniowego.

#### 4.5 Różnice we wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych pomiędzy poszczególnymi grupami.

We wszystkich grupach chorych zarejestrowano takie same zmiany wartości BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego. Najwyższe wartości BRS rejestrowano w I fazie badania, czyli fazie wstępnej, jeszcze przed fazą pionizacji. Po pionizacji, w trakcie pierwszych 5 minut (II faza) BRS gwałtownie spadał, by uzyskać najniższą wartość przed wystąpieniem omdlenia (faza III). W trakcie samego omdlenia, któremu towarzyszyło opuszczanie stołu do pozycji horyzontalnej (faza IV), obserwowano ponowny wzrost BRS.

Powyższe zależności podsumowano na rycinie 18.



Rycina 18. Wykres zmian wartości BRS w grupach testów dodatnich w trakcie TP w kolejnych fazach badania; VVS1 – kolor niebieski, VVS2 – kolor czerwony, VVS3 – kolor zielony. Na linii pionowej oznaczono wartość BRS, poziomej poszczególne fazy TP. Pionowe słupki oznaczają 0,95 przedziały ufności.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy typem omdlenia wazowagalnego a wartością BRS w trakcie testu pochyleniowego ( $p=0,69=ns$ ).

#### 4.6 Wpływ podania nitrogliceryny w trakcie testu pochyleniowego na wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych

Policzono również wskaźnik BRS w poszczególnych fazach badania oddzielnie dla pacjentów, u których reakcja wazowagalna w trakcie TP wystąpiła już w trakcie testu biernego i dla pacjentów, u których reakcja wazowagalna w trakcie TP wystąpiła dopiero po podaniu nitrogliceryny.

U pacjentów, u których reakcja wazowagalna wystąpiła w trakcie testu biernego wartości BRS w określonych fazach TP kształtują się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $14,78 \pm 12,35$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $9,72 \pm 5,26$  ms/mmHg, fazie III  $8,37 \pm 4,12$  ms/mmHg i fazie IV  $11,79 \pm 11,66$  ms/mmHg.

Dane te podsumowano w tabeli 12.

	Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Średnia wartość BRS [ms/mmHg]	14,78	9,72	8,37	11,79
Odchylenie standardowe	12,35	5,26	4,12	11,66

Tabela 12. Wartości BRS dla testów biernych w założonych fazach TP.

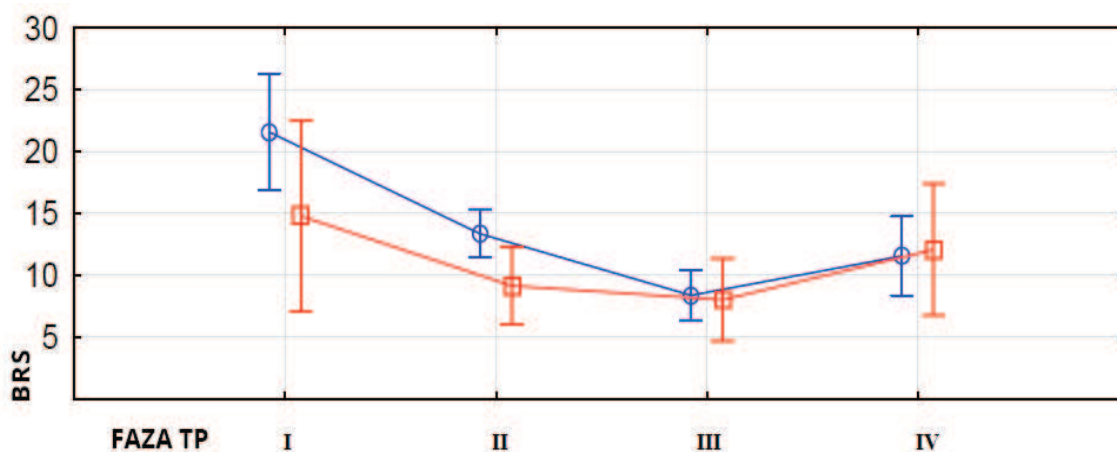
U pacjentów, u których reakcja wazowagalna wystąpiła w trakcie testu czynnego wartości BRS w określonych fazach TP kształtują się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $21,47 \pm 16,92$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,91 \pm 6,84$  ms/mmHg, fazie III  $8,09 \pm 7,31$  ms/mmHg i fazie IV  $11,18 \pm 9,81$  ms/mmHg.

Dane te podsumowano w tabeli 13.

	Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Średnia wartość BRS [ms/mmHg]	21,47	12,91	8,09	11,18
Odchylenie standardowe	16,92	6,84	7,31	9,81

Tabela 13. Wartości BRS dla testów czynnych w założonych fazach TP.

Wartości BRS w obu grupach pacjentów przedstawiono na rycinie 19.



Rycina 19. Wykresy zmian wartości BRS w trakcie TP w kolejnych fazach badania dla

testów biernych (kolor czerwony) i czynnych (kolor niebieski). Pionowe słupki oznaczają 0,95 przedziały ufności.

Jak wynika z powyższych danych przedstawionych w formie tabel i wykresu, wartości BRS w obu wyodrębnionych grupach kształtowały się podobnie. Najwyższą wartość BRS obserwowano w fazie I, odpowiednio niższą w fazie II i najniższą w fazie III, ze wzrostem wartości BRS w fazie IV. Porównując liczbowe wartości BRS w obu grupach, można stwierdzić, że w grupie pacjentów, u których do utraty przytomności doszło w teście biernym, wartości BRS w fazach I i II były niższe niż w grupie pacjentów, u których do omdlenia doszło dopiero w fazie czynnej, z czego różnica ta jest szczególnie zaznaczona w fazie I. W fazach III i IV wartości BRS w obu grupach były zbliżone do siebie.

Analizując powyższe wartości statystycznie, nie stwierdzono, aby rodzaj testu pochyleniowego (bierny vs czynny z podaniem nitrogliceryny) miał wpływ na wartość BRS ( $p=0,16=ns$ ).

## 5. Dyskusja

Niniejsza praca miała na celu ocenę odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego u pacjentów z poszczególnymi typami omdleń wazowagalnych. Obecność bradykardii i/lub spadku ciśnienia tętniczego w trakcie omdlenia wazowagalnego świadczy o zaangażowaniu w mechanizm jego powstawania odruchów odpowiadających za regulację sercowo-naczyniową. Jednym z najważniejszych elementów tych odruchów jest układ baroreceptorów tętnicznych. Być może to nieprawidłowe działanie tych receptorów jest odpowiedzialne za ciąg reakcji prowadzących do omdlenia wazowagalnego. Obecność nieadekwatnej do sytuacji stresu ortostatycznego bradykardii i hipotonii sugerowałyby nadmierną pobudliwość baroreceptorów, ponieważ właśnie ich aktywacja prowadzi do zahamowania odpowiedzi współczulnej i pobudzenia przywspółczulnej, a co za tym idzie - zwolnienia akcji serca, zmniejszenia rzutu serca i rozszerzenia naczyń, co w dalszej kolejności prowadzi do hipotonii i omdlenia.

### 5.1 Dane populacyjne

Populację badaną stanowiła grupa 94 osób – 78 kobiet (83%) i 16 mężczyzn (17%) z omdleniami w wywiadzie. Grupa ta nie odzwierciedla ogólnego występowania omdleń neurogennych w populacji, które pod względem płci rozkładają się dość równomiernie – kobiety stanowią 52,7%, a mężczyźni 47,3% populacji pacjentów z NMS [92]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że objawy zespołu wazowagalnego znacznie silniej manifestują się u kobiet – dotyczy to zarówno czasu występowania objawów, jak i ich częstotliwości [38, 92]. Jako że badana przeze mnie grupa pacjentów składa się z osób, które samodzielnie szukały pomocy lekarskiej, to najpewniej uczyniły to osoby z największym poczuciem choroby i zagrożenia w związku z występującymi objawami, co wyjaśnia otrzymany rozkład płci w niniejszym badaniu.

Badania populacja jest także stosunkowo młoda – średnia wieku wynosiła  $33,01 \pm 14$  lat. Rozkład wieku w populacji badanej jest zbliżony do uzyskanej w innych badaniach. Dla przykładu w cytowanych wyżej badaniach koreańskich na dużej grupie 1051 osób średnia wieku pacjentów, u których wykonano TP i na jego podstawie



zdiagnozowano NMS, wynosiła  $36,0 \pm 16,4$  lat [92].

Grupę badaną stanowiły osoby w większości bez innych obciążeń i chorób towarzyszących, nieprzyjmujące na stałe żadnych leków. Tylko 5 osób (5%) badanych miało choroby towarzyszące, 3 z nich można było zaliczyć do chorób sercowo-naczyniowych, z czego 1 osoba przyjmowała leki hipotensyjne, mogące teoretycznie wpływać na funkcję baroreceptorów tętniczych.

## 5.2 Wyniki testu pochyleniowego

U 20 osób TP pochyleniowy wypadł negatywnie, czyli w jego trakcie nie stwierdzono omdlenia czy stanu przedomdleniowego. U 74 osób rozpoznano zespół wazowagalny, co stanowi 78,7% badanej populacji, z czego u 48 osób rozpoznano typ 1 (mieszany), u 19 osób typ 2 (kardiodepresyjny), a u 7 osób typ 3 (wazodepresyjny) zespołu wazowagalnego, co stanowi odpowiednio 65%, 26% i 9% pacjentów ze zdiagnozowanym omdleniem typu wazowagalnego. Podobne wyniki uzyskała Pazdyga w swojej rozprawie doktorskiej dotyczącej optymalnych protokołów TP (odpowiednio 61,5%, 23,1% i 15,4%) [94]. Rozbieżności z innymi badaniami w procentowym rozkładzie poszczególnych typów testów pochyleniowych wynikają przede wszystkim z wykorzystanej klasyfikacji. Niektórzy autorzy każdy wynik TP, w trakcie którego SBP spadło poniżej 80 mmHg, a AS nie zwolniła poniżej 45/min, zaliczają do typu wazodepresyjnego, co znacznie zwiększa liczbę rozpoznań tego typu omdlenia wazowagalnego [20, 92] i nie jest zgodne z wykorzystaną przeze mnie klasyfikacją z VASIS'99.

Wśród 74 pacjentów, u których rozpoznano VVS u 21 z nich doszło do reakcji wazowagalnej w teście biernym, co stanowi 28,4%, a u 53 dopiero w teście czynnym, co stanowi 71,6% pacjentów z dodatnim wynikiem TP. Porównywalny rozkład otrzymano również w innych badaniach: Del Rosso i in. w poszukiwaniu optymalnego protokołu przeprowadzili TP „metodą włoską” u 202 pacjentów, z czego 15,6% z nich doszło do omdlenia/objawów przedomdleniowych w fazie biernej, a u 84,4% w fazie czynnej [24], z kolei w badaniach Raviele i in., mających na celu porównanie ze sobą TP z użyciem nitrogliceryny i izoprotenu, u 25,7% pacjentów badanych omawianym protokołem wystąpiły objawy w fazie biernej, a u 74,3% w fazie czynnej [103].

Średni czas, po którym dochodziło do wystąpienia objawów wazowagalnych

pozwalających zakończyć TP, wynosił  $20,0 \pm 5,9$  min (z czego  $13,7 \pm 6,57$  w fazie biernej i  $22,7 \pm 3,2$  w fazie czynnej). Podobne wartości uzyskano w innych badaniach wg zalecanych protokołów (przedział od 15,6 min do 22,9 min, niezależnie od protokołu). Natomiast rozpatrując osobno testy czynne, można stwierdzić, że czas wystąpienia objawów po podaniu nitrogliceryny zależy najpewniej od podanej dawki – w tym badaniu podawano 500 ug, uzyskując średni czas wystąpienia objawów ok 3 minut, w innych badaniach podawano 400 ug i średni czas wystąpienia objawów wynosił 5 minut [7] lub 300 ug, wtedy czas do wystąpienia objawów był najdłuższy – wynosił 7 minut od początku testu czynnego [104].

### **5.3 Spoczynkowa wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych**

Nieprawidłowości odruchu z baroreceptorów tętniczych były szeroko badane, zwłaszcza w kontekście patogenezy nadciśnienia tętniczego oraz zagrożenia nagłym zgonem sercowym. Obecnie uważa się, że obniżony BRS jest wyrazem zaburzonej równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym na korzyść układu współczulnego, sprzyja występowaniu nadciśnienia tętniczego [29], a także jest niezależnym czynnikiem prognostycznym nagłego zgonu sercowego pacjentów po zawale serca. Wzmoczone napięcie układu współczulnego sprzyja m.in. niekorzystnemu remodelingowi mięśnia komór u pacjentów po zawale serca, zwiększa ognisko martwicy w okresie okołozawałowym, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia częstoskurczu komorowego lub migotania komór [65].

Omdlenie wazowagalne również jest wyrazem zaburzonej równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym. Hipoteza o zmienionej wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych jako przyczyny omdlenia wazowagalnego jest stosunkowo młoda, większość badań pochodzi z ostatnich kilkunastu lat. Nie jest tylko jasne, czy do wystąpienia omdlenia miałyby prowadzić obniżenie czy też wzmoczenie odruchu. Zmniejszony BRS byłby wyrazem większej aktywności układu współczulnego, co zgadzałoby się z ogólnymi obserwacjami przebiegu omdlenia – zwykle przed samym omdleniem stwierdzono występowanie przyspieszonej akcji serca, która następnie gwałtownie ulegała obniżeniu, prowadząc do wystąpienia omdlenia. Zwiększony BRS z kolei świadczyłby o nadmiernej aktywacji układu przywspółczulnego, czyli predyspozycji do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego

i zwolnienia akcji serca - dwóch elementów bezpośrednio odpowiedzialnych za reakcję wazowagalną.

Powyższe wątpliwości znajdują odbicie w sprzecznych wynikach badań. W niniejszej pracy spoczynkowy BRS liczony dla całej grupy pacjentów wynosi  $19,75 \pm 15,31$  ms/mmHg. Rozpatrując osobno grupę pacjentów z dodatnim wynikiem TP (VVS1, VVS2, VVS3) i grupę z ujemnym wynikiem TP (NEG4), BRS wynosił odpowiednio  $19,57 \pm 14,79$  ms/mmHg i  $19,98 \pm 12,26$  ms/mmHg. Jak już wspomniano wyżej, nie badano pacjentów bez omdleń w wywiadzie. Poniżej w tabeli 14. dla porównania umieszczono zestawienie wartości BRS mierzonych przez innych badaczy w spoczynku u osób z omdleniami (i w przypadku niektórych badań u osób bez omdleń):

autor	Wartość BRS w spoczynku u osób z omdleniami (ms/mmHg)	Wartość BRS w spoczynku u osób bez omdleń (ms/mmHg)	Średni wiek badanej grupy (lata)
Bechir i in. 2003 [8]	$8,5 \pm 0,7$	$13,0 \pm 1,1$	brak danych
Freitas 1999 [37]	$13,7 \pm 4,7$	$12,3 \pm 4,0$	$27 \pm 0,7$
Iacoviello i in. 2008 [51]	$15,5 \pm 7,4$ (bierny) i $16,8 \pm 7,4$ (czynny)	-	$32 \pm 14$ (bierny) i $36 \pm 12$ (czynny)
Julu i in. 2003 [56]	$8,2 \pm 1,6$	-	$35 \pm 8$ mężczyźni $40 \pm 5$ kobiety
Morillo i in. 1997 [80]	$13,5 \pm 1,9$	$9,5 \pm 1,9$	$48 \pm 3$
Mosqueda-Garcia i in. 1997 [83]	13,2	31,2	$34 \pm 1,32$
Pitzalis i in. 2003 [96]	$17,4 \pm 9,8$	$12,8 \pm 8,2$	$30 \pm 14$
Raczak i in. 1997 [100]	$18,4 \pm 8,4$	$11,4 \pm 2,7$	$35,9 \pm 6$
Sneddon i in. 1993 [118]	$16,4 \pm 12,2$	-	$50,6 \pm 18,4$
Thomson i in. 1997 [129]	$11 \pm 7$	$14 \pm 6$	$43,6 \pm 16,7$

Tabela 14. Zestawienie wyników badań, w których autorzy oceniali spoczynkową wartość BRS u pacjentów z omdleniami w wywiadzie oraz u pacjentów bez omdleń w wywiadzie.

Niektórzy badacze osiągnęli porównywalne pomiary spoczynkowego BRS, w innych badaniach wartości znacznie się różnią – w niektórych wartości spoczynkowego BRS u osób z omdleniami jest nawet ponad dwukrotnie mniejsza [8, 56]. Przyczyn takiego stanu rzeczy może być kilka:

Po pierwsze wpływ na wartość uzyskanego w badaniu BRS ma wiek grupy badanej. Badając zdrową populację, jednoznacznie stwierdzono, że wraz z wiekiem spada wrażliwość baroreceptorów tętniczych [67, 99], a różnice między grupami wiekowymi są bardzo znaczące. Dla przykładu w cytowanych badaniach fińskich 117 zdrowych osób podzielono na 3 grupy: osoby młode w wieku 23-39 lat, osoby w średnim wieku 40-59 lat i osoby starsze w wieku 60-77 lat, następnie dla każdej z tych grup oszacowano BRS, który wynosił odpowiednio:  $19,5 \pm 1,4$ ,  $10,7 \pm 1,2$  i  $6,0 \pm 0,6$  ms/mmHg. Jak widać, wartość BRS w populacji ludzi starszych jest ponad trzykrotnie mniejsza niż w populacji ludzi młodych. Związane jest to najpewniej ze spadkiem podatności ścian tętnic z wiekiem, co skutkuje ograniczeniem stymulacji baroreceptorów. Autorzy przyczyn tego zjawiska doszukują się również w zwiększonej aktywności współczulnej u ludzi starszych, czego wyrazem jest np. wzrastające wraz z wiekiem stężenie noradrenaliny w osoczu. Można również przyjąć, że populacja ludzi młodych jest bardziej aktywna fizycznie niż populacja ludzi starszych, a udowodniono, że aktywność fizyczna zwiększa wrażliwość baroreceptorów tętniczych w różnych grupach pacjentów [41, 52]. Warto podkreślić również, że obliczony w moim badaniu spoczynkowy BRS dla całej grupy pacjentów, których średnia wieku wynosi  $33,01 \pm 14$  jest niemal identyczny co BRS w grupie młodych osób w przytaczanych wyżej badaniach fińskich ( $19,75 \pm 15,31$  vs  $19,5 \pm 1,4$  ms/mmHg) [67].

Nie jest jasny natomiast wpływ płci na wrażliwość baroreceptorów tętniczych. W niniejszym badaniu znaczną przewagę stanowiły kobiety (83%), stąd płeć hipotetycznie mogłaby mieć znaczący wpływ na wyniki badań. Doniesienia z piśmiennictwa są jednak sprzeczne. Część autorów stwierdza, że BRS u kobiet jest w statystycznie istotny sposób niższy niż u mężczyzn, przy jednoczesnej większej ilości wyników skrajnych [67], inni nie stwierdzają różnic [101, 124]. Na pewno wyjaśnienie tej kwestii wymaga dalszych szeroko zakrojonych badań.

Wracając do porównania spoczynkowego BRS w różnych opracowaniach, drugą przyczyną rozbieżności może być mała liczba osób w niektórych badaniach. Dla przykładu u Bechir i in. grupę badaną stanowiło 10 osób [8], w badaniach Julu i in. 14 osób [56], a w badaniach Mosqueda-Garcia i in. 14 osób [83]. Tak małe grupy badane

wynikały z inwazyjności procedur, którym poddawano pacjentów. Każdy z tych badaczy oprócz odruchu z baroreceptorów tętnicznych oceniał też współczulną mięśniową aktywność nerwową (MSNA) za pomocą mikroneurografii, co ze względu na niediagnostyczne odczyty wykluczyło z badania część pacjentów. Na przykład z samej grupy badanej zespół Mosqueda-Garcia wyłączył 35 pacjentów z powodu problemów technicznych na różnych etapach pracy. I mimo że niewielka liczebność grup badanych jest zrozumiała, nie można wykluczyć jej wpływu na wyniki, co może wyjaśniać obserwowane rozbieżności.

Trzecim elementem, który w istotny sposób teoretycznie może wpłynąć na zmierzony BRS, jest wybór metody jego pomiaru. Złotym standardem w ocenie odruchu z baroreceptorów tętnicznych jest test z fenylefryną. Ograniczeniem jego stosowania jest przede wszystkim jego inwazyjność, a także brak rejestracji zmian odstępu RR w zakresie niewielkich zmian SBP (test z fenylefryną wymaga wzrostu SBP o co najmniej 15 mmHg). Dlatego też zrozumiałe jest coraz to większe rozpowszechnienie korzystania z nieinwazyjnych metod oceny BRS – metody sekwencyjnej i spektralnej. Część autorów uważa jednak, że nie powinno się tych metod stosować zamiennie. Raczak i wsp., oceniając wrażliwość baroreceptorów tętnicznych u chorych po zawale serca testem z fenylefryną i metodą sekwencyjną, stwierdził zawyżanie wyników drugiej metody w stosunku do pierwszej [101], do podobnych wniosków doszedł Pitzalis i wsp. [97]. Parlow i wsp. z kolei, badając grupę zdrowych osób, uznał testy nieinwazyjne za powtarzalne i równie godne zaufania co test fenylefrynowy [93]. Niemniej podczas TP nie jest możliwe wykonanie testu z fenylefryną w celu oceny BRS, dlatego też w większości badań, tak jak w niniejszym, oparto się na metodach nieinwazyjnych, głównie metodzie sekwencyjnej.

Czwartą, najmniej zbadaną, potencjalną przyczyną rozbieżności w badaniach może być czas, jaki upłynął pomiędzy badaniem a omdleniem. Raczak i wsp., badając pacjentów z omdleniami w trakcie pobierania krwi w wywiadzie, stwierdził, że pacjenci ci mieli istotnie podwyższony BRS w porównaniu z grupą kontrolną, różnice statystyczne jednak zanikały, gdy z grupy badanej wykluczono pacjentów, u których do omdlenia doszło w mniej niż 1 miesiąc przed wykonaniem badania [100]. Podobne zjawisko zarejestrował Lagi i wsp. Mierzył on BRS u pacjentów, u których wystąpiło omdlenie wazowagalne i stwierdził, że spoczynkowy BRS u tych osób jest wyższy niż w grupie kontrolnej. Kolejny pomiar wykonywał u pacjentów po 6 miesiącach, warunkiem był brak omdleń wazowagalnych w tym okresie czasu. Okazało się, że

u tych osób wartość BRS spadła do wartości występującej u osób bez omdleń w wywiadzie [66]. Powyższa obserwacja zgadza się z hipotezą, że omdlenie wazowagalne jest wynikiem przejściowej dysfunkcji układu autonomicznego, a nie jego stałych zmian i może odpowiadać za rozbieżności w badaniach, zwłaszcza jeśli te, jak niniejsza praca, nie definiują z góry czasu, jaki musi wystąpić od ostatniego omdlenia, aby pacjent był do grupy badanej włączony.

Oceniając spoczynkową wartość BRS u pacjentów z dodatnim wynikiem TP należy ją odnieść do grupy kontrolnej. W moim badaniu, jak już wspomniałam, za grupę kontrolną uznaje się pacjentów z omdleniami w wywiadzie, ale ujemnym wynikiem TP i nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi grupami ( $19,57 \pm 14,79$  mmHg i  $19,98 \pm 12,26$  ms/mmHg). Dla porównania w największym z dotychczasowych badań oceniającym BRS u 312 pacjentów z VVS [96] wartości BRS mierzone metodą sekwencyjną wyniosły:  $17,4 \pm 9,8$  dla grupy pacjentów z omdleniami w wywiadzie i dodatnim wynikiem TP,  $13,2 \pm 7,9$  dla grupy pacjentów z omdleniami w wywiadzie i ujemnym wynikiem TP oraz  $12,8 \pm 8,2$  ms/mmHg dla grupy pacjentów bez omdleń w wywiadzie i ujemnym wynikiem TP. BRS w grupie pierwszej okazał się istotnie statystycznie różny niż BRS w pozostałych grupach. Wydaje się jednak, że za taki wynik badania odpowiada różnica wieku w poszczególnych grupach. Mianowicie pacjenci, u których doszło do reakcji wazowagalnej w TP byli w istotny statystycznie sposób młodszy niż pacjenci w pozostałych dwóch grupach (średnia wieku w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio:  $30 \pm 14$  vs  $38 \pm 15$  vs  $37 \pm 14$  lat,  $p=0,00005$ ), a jak już wyżej przytoczono, wpływ wieku na BRS jest bardzo znaczący. Znamienny jest brak różnicy pomiędzy grupą z negatywnym wynikiem TP (choć z omdleniami w wywiadzie) a grupą kontrolną, sugerujący, że zmiana spoczynkowej wartości BRS nie charakteryzuje grupy z omdleniami w wywiadzie. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z omdleniami w wywiadzie, a pacjentami bez omdleń w wywiadzie nie stwierdzili natomiast Freitas i wsp. [37], Morillo i wsp. [80] i Thomson i wsp. [129]. Sneddon i wsp. z kolei [118], podobnie jak w niniejszym badaniu, nie stwierdzili różnic statystycznych pomiędzy pacjentami z dodatnim i ujemnym wynikiem TP (ale wszyscy pacjenci mieli omdlenia wazowagalne w wywiadzie) - BRS mierzony w teście z fenylefryną w obu grupach wyniósł odpowiednio  $16,4 \pm 12,2$  i  $15,1 \pm 13,0$  ms/mmHg.

Zupełnie inne wyniki uzyskali Bechir i wsp. [8] i Mosqueda-Garcia i wsp. [83]. Obaj badacze stwierdzili, że wartość BRS w spoczynku u osób z omdleniami

wazowagalnymi jest mniejsza niż u osób bez omdleń w wywiadzie. W badaniu Mosqueda-Garcia ta różnica była bardzo znaczna - 13,2 vs 31,2 ms/mmHg, co więcej, w grupie pacjentów z omdleniami w wywiadzie a ujemnym wynikiem TP BRS wyniósł aż 43,7 ms/mmHg. Należy jednak zwrócić uwagę, że oba te badania były przeprowadzone na bardzo małej grupie chorych (10 i 14 osób w grupie pacjentów z omdleniami i dodatnim wynikiem TP). Wartości BRS w pojedynczych przypadkach mogą niekiedy skrajnie różnić się od siebie, co obserwowałam również i w moim badaniu, stąd wydaje się, że tak mała grupa nie daje możliwości właściwej interpretacji badań. Dodatkowo pomiary BRS w obu tych badaniach były wykonywane w trakcie innych inwazyjnych procedur, takich jak mikroneurografia. Bechir i wsp. dodatkowo TP przeprowadzał w godzinach popołudniowych, co jest niezgodne z zalecanymi protokołami, które każą w możliwie największym stopniu wyeliminować wpływ czynników emocjonalnych na czynność układu autonomicznego. Mosqueda-Garcia z kolei zastosował zupełnie inny protokół TP, który nie składał się z fazy biernej o ustalonym kącie pionizacji i ewentualnie fazy czynnej, ale w trakcie którego stół, na którym leżał pacjent, w regularnych odstępach czasowych podnoszono do maksymalnego kąta 75 stopni. Dodatkowo pomiar BRS był wykonywany po TP i, w przypadku większości pacjentów, po omdleniu, w warunkach, które w takim wypadku trudno uznać za spoczynkowe.

Wydaje się więc, że pacjenci z omdleniami/zasłabnięciami wazowagalnymi w wywiadzie nie charakteryzują się ani zwiększonym, ani zmniejszonym BRS w porównaniu z grupą osób nie doświadczających takich reakcji, czy to w trakcie TP, czy też w życiu.

#### **5.4 Spoczynkowy odruch z baroreceptorów tętnicznych u pacjentów w zależności od typu zespołu wazowagalnego.**

Populacja pacjentów doświadczających omdlenia odruchowego jest bardzo zróżnicowana. Omdlenia odruchowe występują u osób w każdym wieku, również dzieci. Mogą wywołać je różne sytuacje – długotrwała pozycja stojąca, mikcja, defekacja, kaszel, odruch połykania, pobieranie krwi, jak również rozmaite stany emocjonalne – strach, ból, inne silne emocje. Osobną grupę stanowią pacjenci z omdleniami z zatoki szyjnej, które występują przy mechanicznym ucisku receptorów

w zatoce tętnicy szyjnej. Kliniczna manifestacja też może być różna. Część omdleń charakteryzuje się różnym okresem występowania objawów prodromalnych, takich jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia, pocenie, nudności, wymioty, drżenie itp. [2]. Częstotliwość i nasilenie objawów też może być różne. U niektórych osób występują one tylko pod postacią zasłabnięć, u innych sporadycznych omdleń, a u jeszcze innych bardzo częstych omdleń, nawet do kilku incydentów dziennie. Być może więc, w całej populacji pacjentów z omdleniami odruchowymi można wyodrębnić grupy o określonej charakterystyce i jednorodnej przyczynie występowania objawów. Dotychczasowe próby podziału polegały na izolacji grup charakteryzujących się określonymi wyjściowymi parametrami hemodynamicznymi (BP, HR, MSNA). W niniejszym badaniu pacjentów podzielono pod względem typu zespołu wazowagalnego ocenianego w TP na podstawie klasyfikacji z VASIS'99, która omdlenie wazowagalne dzieli na 3 typy: mieszany, kardiodepresyjny (podtyp A i B potraktowano łącznie) oraz wazodepresyjny [13], co szczegółowo opisano w dziale poświęconym metodyce pracy. Niniejszy podział wynika z obserwacji własnych, gdzie wydaje się, że typ kardiodepresyjny zespołu wazowagalnego wiąże się z większą częstotliwością występowania omdleń i cięższym ich przebiegiem.

W myśl teorii o zmienionym odruchu z baroreceptorów tętnicznych jako przyczynie występowania reakcji wazowagalnej mierzono BRS w trakcie określonych faz TP oraz policzono średni BRS dla całej grupy pacjentów, a także osobno dla każdej grupy z innym typem zespołu wazowagalnego. W poszczególnych grupach pacjentów początkowy BRS wynosił:  $20,56 \pm 17,17$  ms/mmHg dla grupy VVS1,  $19,28 \pm 14,67$  ms/mmHg dla grupy VVS2,  $12,11 \pm 5,0$  ms/mmHg w grupie VVS3 i  $19,98 \pm 12,26$  ms/mmHg dla grupy NEG4. Analizując wyniki pod względem statystycznym, nie stwierdzono, aby typ omdlenia miał wpływ na wartość BRS. Niestety, nie ma innych badań, z którymi można by było porównać uzyskane wyniki. Jedynie Iacoviello i wsp. [51] badali BRS w zależności od wyniku TP w relacji do klasyfikacji VASIS, jednak celem ich pracy była przede wszystkim ocena wpływu podania nitrogliceryny na wartość BRS oraz oszacowanie ewentualnych różnic wyjściowych wartości BRS pod względem rodzaju TP – czynnego lub biernego. Wpływ klasyfikacji VVS na wartość BRS wykonali niejako „przy okazji” i również nie stwierdzili różnic statystycznych ( $p=0,29$ ). Zwraca jednak uwagę w tym badaniu inny procentowy rozkład poszczególnych typów w grupie z omdleniami. Zwłaszcza w grupie pacjentów, u których do reakcji wazowagalnej doszło po podaniu nitrogliceryny, stwierdzono



wysoki odsetek pacjentów z typem wazodepresyjnym zespołu wazowagalnego (aż 49%). Dość trudno wyjaśnić przyczyny takich rozbieżności. Być może wpływ miał nieco inny protokół TP – pacjentów pionizowano do kąta 70 stopni a nie 60 stopni, co także mogło wpłynąć na ostateczny wynik badania [36]. Autorzy nie wspominają również o możliwości wystąpienia nadmiernej reakcji na nitroglicerynę, która potrafi imitować typ 3 VVS i tu może kryć się przyczyna niewiarygodnie większej ilości pacjentów z tym typem reakcji. Typ 3 reakcji wazowagalnej, jak wynika również z obserwacji własnych, jest generalnie rozpoznaniem trudnym. Część badaczy uważa, że tego typu reakcji wazowagalnej ze względu na trudności diagnostyczne w ogóle nie powinno się rozpoznawać w teście czynnym z nitrogliceryną, zwłaszcza że w praktyce różnicowanie jej z nadmierną reakcją na nitroglicerynę opiera się na dynamice spadku ciśnienia tętniczego i pozostaje w gestii lekarza wykonującego badanie. Co więcej, nie można również wykluczyć istotnego wpływu tempa opuszczania stołu uchylnego na wynik badania. W niniejszym badaniu tempo opuszczania stołu było dość szybkie (15-20 sekund). Można więc przypuszczać, że wydłużenie tego czasu mogłoby spowodować ujawnienie się lub nasilenie (w przypadku wyników mieszanych) kardiodepresyjnej składowej omdlenia [142].

### **5.5 Wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętniczych w trakcie poszczególnych faz testu pochyleniowego.**

Używany w piśmiennictwie zagranicznym termin „baroreflex sensitivity” (BRS), który można dosłownie przetłumaczyć jako „wrażliwość odruchu z baroreceptorów” nie jest do końca precyzyjny, bowiem pod tym terminem kryje się raczej stopień aktywacji tychże receptorów niż ich „wrażliwość”. Jest to jednak termin powszechnie stosowany, utarty w piśmiennictwie zagranicznym i polskim, dlatego też został wykorzystany i w mojej pracy. Z fizjologii działania odruchu z baroreceptorów tętniczych wiemy, że im większe rozciągnięcie ściany tętnicy, np. na skutek wzrostu ciśnienia tętniczego, tym większa ich aktywacja, stąd BRS u zdrowego człowieka powinien być znacznie wyższy w pozycji leżącej niż stojącej. Wysoki BRS jest wyrazem przewagi układu przywspółczulnego, która ma miejsce w spoczynku. W trakcie pionizacji na skutek stresu ortostatycznego dochodzi do odbarczenia baroreceptorów tętniczych, tym samym spada BRS i zwiększa się aktywność

współczulna układu autonomicznego. Powyższa teoria znajduje odzwierciedlenie w moich badaniach. Spoczynkowy BRS mierzony w trakcie całego okresu wstępnego, kiedy pacjent znajduje się w pozycji leżącej dla całej grupy pacjentów wynosi  $19,75 \pm 15,31$  ms/mmHg. Po pionizacji BRS gwałtownie, prawie dwukrotnie, spada – średni BRS w ciągu 5 minut po pionizacji wyniósł  $12,00 \pm 6,64$  ms/mmHg. Podobne wyniki uzyskał Freitas i wsp. [37], mierząc BRS w ciągu 10minutowej fazy horyzontalnej i przez pierwsze 10 minut pionizacji. Dla przykładu w grupie pacjentów z omdleniami w wywiadzie i dodatnim wynikiem TP średni spoczynkowy BRS mierzony metodą sekwencyjną wyniósł  $13,7$  ms/mmHg, by po pionizacji spaść do  $7,8$  ms/mmHg. To samo zaobserwowali Julu i wsp. [56], wyjściowy BRS z  $8,2$  ms/mmsHg spadł po pionizacji aż do  $2,7$  ms/mmHg. Aż tak wysoki spadek BRS może dziwić, jednak zjawisko to wyjaśnia fakt, że w tym badaniu stres ortostatyczny wynikający z samej pionizacji był dodatkowo spotęgowany użyciem ujemnego ciśnienia na dolne partie ciała (LBNP). Spadek BRS podczas TP po pionizacji stwierdzili również Jardine i wsp. [55] oraz Iacoviello i wsp. [51], wyniki te nie zostały jednak przedstawione w formie konkretnych wartości liczbowych. Jedynie Cooper i wsp. [20] nie obserwowali w fazie pionizacji spadku BRS, a stwierdzili nawet nieistotny statystycznie jego wzrost. Badacze ci jednak jako jedyni z wymienionych przeze mnie do pomiaru BRS użyli kołnierza szyjnego. Jak wspomniano we wstępie pracy, metoda ta wymaga specjalistycznego sprzętu i charakteryzuje się występowaniem sporych trudności technicznych (np. problem z utrzymaniem szczelności mankietu wokół szyi). Co więcej aplikowane ciśnienie wpływa jedynie na baroreceptory zlokalizowane w zatoce szyjnej i może wywołać przeciwstawną reakcję ze strony baroreceptorów zlokalizowanych w łuku aorty. Autorzy nie precyzują również przedziałów czasowych TP, w których dokonali pomiaru. Te wszystkie czynniki sprawiają, że w świetle pozostałych badań, wyniki uzyskane w tym jednym ciężko odnieść do całości odruchu z baroreceptorów tętnicznych, a ewentualnie jedynie do odruchu z baroreceptorów szyjnych.

Wracając do analizy BRS w kolejnych etapach TP, to w fazie III, czyli w ciągu 2 minut poprzedzających omdlenie, wartość BRS wyniosła  $8,17 \pm 6,53$  ms/mmHg, co stanowi dalszy istotny spadek w porównaniu z BRS zmierzonym w ciągu 5 minut po pionizacji. Co ważne, analizując cały zapis wartości BRS w ciągu fazy biernej i ewentualnie czynnej, aż do momentu wystąpienia objawów, nie stwierdzono żadnego gwałtownego spadku wartości BRS, co mogłoby sugerować nagłość wystąpienia objawów. Podczas pionizacji aż do wystąpienia objawów obserwuje się powolny,

stopniowy spadek wartości BRS do najniższej stwierdzonej z początkiem spadku HR i BP. Niestety, w moim badaniu nie włączono do analizy BRS pod koniec TP u pacjentów z grupy NEG4, obserwując jednak przebieg badania i zmiany BRS w jego trakcie, wydaje się, że w tej grupie spadek wartości BRS w fazie pionizacji nie jest aż tak wyrażony i wykazuje większą tendencję do osiągnięcia fazy stabilizacji. Niemniej nie zostało to w niniejszym badaniu udowodnione statystycznie.

Fazę IV, czyli 1 minutę od początku spadku BP i/lub HR, charakteryzuje gwałtowny wzrost wartości BRS. Średni BRS w tej fazie dla całej grupy pacjentów wyniósł  $11,36 \pm 10,3$  ms/mmHg. Co istotne, wzrost BRS nie wyprzedza spadku BP i/lub HR, następuje z pewnym opóźnieniem w stosunku do początku reakcji wazowagalnej. Nie wiąże się on również bezpośrednio z horyzontalizacją pacjenta, która następuje zwykle dopiero pod koniec tej fazy i następuje po wzroście BRS.

Podobne wyniki uzyskali inni badacze. Freitas i wsp. [37] mierząc BRS w ciągu pierwszych 5 minut po pionizacji i ostatnich 5 minut poprzedzających omdlenie stwierdził istotny statystycznie spadek wartości BRS w okresie przedomdleniowym – z 6,9 do 5,1 ms/mmHg. Iacoviello i wsp. [51] z kolei stwierdził istotny statystycznie spadek BRS w ciągu 3 minut poprzedzających omdlenie w grupie pacjentów, którym podano nitroglicerynę; w grupie chorych, u których do reakcji wazowagalnej doszło w teście biernym, spadek ten nie był istotny statystycznie. Istotne wyniki uzyskał również Samniah i wsp. [108]. Badacze określali średni BRS po pierwszych 3 minutach pionizacji, a następnie po 45 minutach TP lub w okresie okołomdleniowym. Stwierdzili, że BRS spada w trakcie omdlenia w stosunku do BRS mierzonego w początkowej fazie TP, nie spada natomiast pod koniec TP u pacjentów, u których do omdlenia nie doszło. Potwierdza to własne obserwacje o większej stabilizacji BRS w trakcie pionizacji u pacjentów z negatywnym wynikiem TP.

Jardine i wsp. [55] oraz Julu i wsp. [56] jako jedyni mierzyli BRS w trakcie całego TP. Obaj potwierdzili powolny, stopniowy spadek wartości BRS w trakcie trwania TP, aż do momentu wystąpienia objawów przedomdleniowych, które były związane ze spadkiem średniego ciśnienia tętniczego (MBP). Po tym momencie obaj badacze zarejestrowali wzrost BRS, któremu towarzyszyło wystąpienie pełnego omdlenia. W okresie recovery miał miejsce dalszy szybki wzrost wartości BRS, co mogło już być związane z przyjęciem przez pacjenta pozycji poziomej. Julu i wsp. [55] dodatkowo, wyznaczając następujące po sobie fazy reakcji ortostatycznej, podkreślili niestabilność parametrów hemodynamicznych w okresie

przedomdleniowym, charakteryzującą się znacznymi wahaniami BP i HR; w tym okresie też rejestrowano najniższe wartości BRS w trakcie całego TP.

W obserwacji tych wyników istotne wnioski. Po pierwsze, w okresie przedomdleniowym mamy do czynienia z najniższą w trakcie całego TP wartością BRS. Po drugie, samo omdlenie jest związane z istotnym wzrostem wartości BRS. Związek czasowy jednak pomiędzy początkiem wystąpienia objawów a początkiem wzrastania wartości BRS nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, że to właśnie wzrost wrażliwości baroreceptorów tętniczych doprowadza do reakcji wazowagalnej. Bardziej prawdopodobne wydaje się, że inny, nieznaną czynnik, wyzwała reakcję wazowagalną, doprowadzając do tzw. „resetowania” baroreceptorów tętniczych, zwiększając stopień ich aktywacji i prowadząc do nasilenia objawów oraz wystąpienia pełnego omdlenia. Podobne zjawisko obserwowano w trakcie krwotoku, zwłaszcza na modelach zwierzęcych, co wyjaśniałoby opisaną na początku tego rozdziału odruchową bradykardię w czasie wstrząsu hipowolemicznego [136]. Co więcej „resetowanie” baroreceptorów tętniczych stwierdzono również w trakcie wysiłku fizycznego i uważa się, że to zjawisko jest niezbędne do utrzymania odpowiednio wyższego ciśnienia tętniczego i akcji serca w trakcie wysiłku [102]. Być może zjawisko „resetowania” baroreceptorów tętniczych pozwala na ich właściwe funkcjonowanie w zakresie ciśnienia tętniczego wykraczającego poza ramy uważane za optymalne dla ich regulacji (70-150 mmHg dla SBP [131]). Raven i wsp. uważają, że za „resetowanie” baroreceptorów w trakcie wysiłku fizycznego odpowiada sygnał z centralnego układu nerwowego [102]. Być może podobny sygnał odpowiada za początek reakcji wazowagalnej i zmianę wrażliwości baroreceptorów tętniczych w trakcie omdlenia wazowagalnego. Niemniej ten sygnał czy inny czynnik wyzwalający tę reakcję pozostaje nieznaną.

## **5.6 Zmiany wrażliwości z baroreceptorów tętniczych w trakcie testu pochyleniowego u pacjentów w poszczególnych grupach**

Jednym z głównych celów pracy była ocena, czy typ omdlenia wazowagalnego ma wpływ na wartość BRS.

I tak w grupie pacjentów z I typem zespołu wazowagalnego (grupa VVS1) wartość BRS przedstawiała się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $20,56 \pm$

17,17, odpowiednio w fazie II  $12,02 \pm 6,48$ , fazie III  $8,27 \pm 7,74$  i fazie IV  $10,83 \pm 9,85$ .

W grupie VVS2 powyższe wartości wynosiły: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,28 \pm 14,67$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,99 \pm 7,24$  ms/mmHg, fazie III  $9,07 \pm 3,20$  ms/mmHg i fazie IV  $14,44 \pm 12,08$  ms/mmHg.

W kolejności dla grupy VVS3 powyższe wartości wynosiły: w fazie I średnia wartość wynosiła  $12,11 \pm 5,00$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $9,24 \pm 4,96$  ms/mmHg, fazie III  $5,04 \pm 2,42$  ms/mmHg i fazie IV  $6,53 \pm 5,56$  ms/mmHg.

Używając analizy wariancji dla pomiarów powtarzalnych, nie wykazano wpływu typu omdlenia na wartość wskaźnika BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego. Dla każdego typu omdlenia BRS w trakcie TP zachowuje się tak samo, jak dla całej opisaną wcześniej grupy pacjentów – spada gwałtownie po pionizacji, osiąga swoje minimum w fazie przedomdleniowej, a następnie w trakcie omdlenia wzrasta. Podobny rezultat uzyskali Iacoviello i wsp., badając wpływ podaży nitrogliceryny na BRS w trakcie TP [51]. Badacze również nie stwierdzili, aby rodzaj zespołu wazowagalnego wg klasyfikacji VASIS wpływał na wartość BRS. Należy jednak zwrócić uwagę, że klasyfikacja ta, oceniana na podstawie wyniku TP, czyli niejako w warunkach laboratoryjnych, nie ma dokładnego przełożenia na mechanizm omdlenia wazowagalnego, do którego dochodzi w normalnym życiu pacjenta. Użycie wszczepialnych pętlowych rejestratorów arytmii pozwoliło na ocenę mechanizmu omdlenia wazowagalnego w trakcie codziennych czynności i nie stwierdzono korelacji z typem zespołu wazowagalnego zdiagnozowanym na podstawie TP [14]. Nie można więc wykluczyć, że typ omdlenia wazowagalnego i uzyskana w trakcie TP wartość BRS nie jest do końca zgodna z najczęstszym mechanizmem omdlenia dla danego pacjenta.

Co więcej, uzyskane wyniki dotyczą poszczególnych grup pacjentów analizowanych statystycznie jako pewna całość. Rozpatrując z osobna wyniki BRS u każdego pacjenta można doszukać się licznych odchyleń od statystycznie uzyskanego wyniku. Dotyczy to zarówno zmian wartości BRS podczas TP, jak i różnic pomiędzy grupami. Dla pewnej liczby pacjentów zaobserwowano odwrotne niż dla całej grupy zmiany BRS w trakcie trwania TP, dotyczy to zwłaszcza fazy II, czyli 5minutowego okresu po pionizacji. U 18 pacjentów stwierdzono wzrost BRS po pionizacji, co daje 19,1% całej zbadanej populacji (22,8%, jeśli wykluczymy pacjentów, u których nie zmierzono BRS w fazie I). Podobny wynik może świadczyć o głęboko zaburzonym (paradoksalnym lub opóźnionym) odruchu z baroreceptorów tętniczych. U 13 z tych

pacjentów obserwowano natomiast spadek BRS przed omdleniem, a następnie jego wzrost w trakcie omdlenia, co jest zgodne z wynikiem uzyskanym dla całości populacji badanej. Co więcej, rozkład pacjentów z paradoksalnym wzrostem BRS po pionizacji dla poszczególnych typów omdleń rysował się następująco: 8 pacjentów w grupie VVS1, 8 pacjentów w grupie VVS2, 1 pacjent w grupie VVS3 i 1 pacjent w grupie NEG4. Należy podkreślić, że w grupie VVS2 tych 8 pacjentów stanowiło 42,1% (47,1% po wykluczeniu pacjentów, u których nie zmierzono BRS w trakcie fazy I) całej grupy z danym typem omdlenia, czyli prawie połowę grupy, podczas gdy w pozostałych grupach ten udział procentowy był znacznie mniejszy: 18,6% dla VVS1, 25% dla VVS3 i 6,7% dla NEG4. Nie można więc wykluczyć, że pewna grupa pacjentów z omdleniami wazowagalnymi charakteryzuje się zaburzonym odruchem z baroreceptorów tętnicznych, a dotyczy to zaburzenie zwłaszcza pacjentów prezentujących 2 typ zespołu wazowagalnego. Niemniej aby podobną obserwację udowodnić statystycznie, potrzebne byłyby badania na znacznie większej grupie chorych. Jednak podobnie skrajne wyniki badań potwierdzają, że ciężko uzyskać wiarygodne obliczenia, oceniając bardzo małe grupy chorych liczące po kilkunastu pacjentów.

### **5.7 Wpływ podaży nitrogliceryny na wrażliwość baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego.**

Nitrogliceryna w TP stosowana jest ze względu na swoje działanie wazodylatacyjne i potęgujące przez to stres ortostatyczny. Cząsteczka leku wnika do komórek mięśni gładkich, gdzie jest metabolizowana do tlenku azotu. Uważa się, że tlenek azotu hamuje pobudliwość zakończeń baroreceptorowych [131]. Co więcej, nitrogliceryna jako cząsteczka rozpuszczalna w lipidach łatwo przenika przez błony komórkowe i stwierdzono, że ma bezpośrednie działanie na ośrodki w centralnym układzie nerwowym modulujące aktywność układu autonomicznego, choć sposób tej modulacji nie jest do końca poznany [74]. Można więc założyć, że podanie nitrogliceryny w trakcie TP powinno zmniejszać wrażliwość baroreceptorów tętnicznych. W niniejszej pracy policzono średni BRS w poszczególnych fazach TP dla pacjentów, u których do omdlenia doszło już w teście biernym oraz dla pacjentów, u których do omdlenia doszło dopiero po podaniu nitrogliceryny w teście czynnym.

U pacjentów, u których reakcja wazowagalna wystąpiła w trakcie testu biernego

wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $14,78 \pm 12,35$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $9,72 \pm 5,26$  ms/mmHg, fazie III  $8,37 \pm 4,12$  ms/mmHg i fazie IV  $11,79 \pm 11,66$  ms/mmHg.

U pacjentów, u których reakcja wazowagalna wystąpiła w trakcie testu czynnego wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $21,47 \pm 16,92$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,91 \pm 6,84$  ms/mmHg, fazie III  $8,09 \pm 7,31$  ms/mmHg i fazie IV  $11,18 \pm 9,81$  ms/mmHg.

Przy użyciu analizy wariancji dla pomiarów powtarzalnych nie stwierdzono wpływu podania nitrogliceryny na wartość BRS ( $p=0,16$ ). Jednak aby ten wpływ odpowiednio ocenić, należałoby porównać między sobą wartość BRS po podaniu nitrogliceryny u pacjentów, u których doszło do reakcji wazowagalnej, z pacjentami, u których do tej reakcji nie doszło (grupa NEG4). Wiemy bowiem, że w trakcie TP BRS sukcesywnie spada u pacjentów, u których doszło do omdlenia, bez względu na to, czy tym pacjentom podano nitroglicerynę. Nie można więc na podstawie niniejszego badania jednoznacznie powiedzieć, czy spadek BRS obserwowany w grupie testów czynnych jest wywołany podaniem leku, czy też stanowi stały mechanizm doprowadzający do reakcji wazowagalnej.

Gisolf i wsp. badali wpływ podania nitrogliceryny na BRS i parametry hemodynamiczne w trakcie TP [43, 135]. Zarejestrowali, że podanie nitrogliceryny w trakcie TP pogarsza wrażliwość baroreceptorów tętniczych i prowadzi do objawów przedomdleniowych u pacjentów z dodatnim wynikiem TP. Co więcej, ten sam spadek BRS po podaniu nitrogliceryny stwierdzono u pacjentów z negatywnym wynikiem TP, mimo że w tej grupie pacjentów ten spadek nie prowadził do wystąpienia reakcji wazowagalnej.

Podobne wyniki uzyskali Iacoviello i wsp. [51]. Badacze oznaczali BRS w trakcie TP w następujących fazach: pierwsze 10 min w pozycji leżącej, pierwsze i ostatnie 3 minuty testu biernego i pierwsze i ostatnie 3 minuty testu czynnego; jeśli doszło do omdlenia, to ostatnie 3 minuty poprzedzające omdlenie. Co ciekawe, w tym badaniu posłużono się również wskaźnikiem BEI, który oznacza stosunek liczby sekwencji zmian ciśnienia tętniczego, którym towarzyszy odpowiednia zmiana odstępu RR, innymi słowy stanowi ilościową ocenę aktywności baroreceptorów tętniczych [27]. Stwierdzono istotny statystycznie spadek BRS po podaniu nitrogliceryny zarówno u pacjentów, u których doszło do omdlenia w teście czynnym, jak i u pacjentów, u których do tego omdlenia nie doszło, z tą różnicą, że u pacjentów z negatywnym

wynikiem TP BRS do końca badania pozostał na tym samym poziomie, a u pacjentów, u których doszło do reakcji wazowagalnej, jeszcze bardziej spadł przed samym omdleniem. Stwierdzono również spadek BEI u pacjentów przed omdleniem, zarówno w teście biernym jak i czynnym, co może być wyrazem zaburzonej adaptacji baroreceptorów przed omdleniem i odpowiadać za stwierdzoną w innym badaniu znaczną niestabilność parametrów hemodynamicznych w okresie przedomdleniowym [56].

Nie ulega więc wątpliwości, że BRS obniża się przed wystąpieniem omdlenia wazowagalnego i być może podanie nitrogliceryny nasila to zjawisko. Żeby jednak to jednoznacznie ocenić w moim badaniu, należałoby do porównania włączyć pacjentów, którzy nie doświadczyli reakcji wazowagalnej po podaniu nitrogliceryny. Ocena wpływu nitrogliceryny na BRS nie stanowiła jednak głównego celu pracy. Dodatkowo, aby badania ze sobą wiarygodnie porównać, należałoby użyć tej samej dawki nitrogliceryny, a tymczasem w niniejszym badaniu użyto dawki 500 ug, w dwóch cytowanych odpowiednio 400 ug i 300 ug, co przy nie do końca jasnym centralnym mechanizmie jej działania, utrudnia zestawienie wyników.

## **5.8 Zalety i ograniczenia wynikające z metodyki pracy**

W celu oceny roli odruchu z baroreceptorów tętnicznych w patomechanizmie omdlenia wazowagalnego posłużono się metodą sekwencyjną mierzenia BRS w trakcie testu pochyleniowego. Test pochyleniowy jest uznaną metodą w diagnostyce omdleń wazowagalnych. Jest nieinwazyjny i prosty w wykonaniu. Wykorzystany w niniejszym badaniu protokół z użyciem nitrogliceryny po 20minutowym teście biernym jest jednym z dwóch najpowszechniej używanych testów (obok testu z izoproterenolem), charakteryzujących się stosunkowo wysoką czułością i swoistością [6]. W przeciwieństwie zaś do testu z izoproterenolem nie wymaga dożylnego podawania leków i ma mniej przeciwwskazań do jego wykonania [85].

Metodę sekwencyjną mierzenia BRS opisano dokładniej w dziale poświęconym metodyce pracy. Służąca jej rejestracja spontanicznych wahań rytmu serca i ciśnienia skurczowego ma wiele zalet. Nie wymaga podawania dożylnych leków, jak w przypadku badań przy użyciu fenylefryny czy nitroprusydku sodu, co ogranicza do minimum inwazyjność procedury, przez co eliminuje jej wpływ na wyniki



pomiarów. Jest również metodą powszechnie uznaną i stosowaną, co ułatwia porównanie uzyskanych wyników badań. Co więcej, ciągły pomiar ciśnienia tętniczego i elektrokardiograficzny umożliwia ocenę BRS w krótkich odstępach czasu, co pozwala na uchwycenie dynamicznie zmieniających się parametrów, a także kontrolę trendu zmian w trakcie całego badania. Ocena BRS w trakcie diagnostycznego TP niesie też ze sobą inne korzyści, można ją wykonać niejako „przy okazji” diagnostyki omdleń wazowagalnych, więc nie wymaga dodatkowego nakładu czasu pacjentów ani nie wiąże się dla nich z dodatkowymi obciążeniami. Brak instrumentalizacji przy wykonywaniu pomiarów, co już podkreślano, dodatkowo poprawia współpracę z pacjentem podczas badania. Zważywszy na fakt, że omdlenia neurogenne mogą być wywoływane przez czynniki emocjonalne lub konkretne sytuacje, takie jak pobieranie krwi, inwazyjność badania mogłaby istotnie wpłynąć na poziom stresu w jego trakcie, czynność układu autonomicznego i w efekcie na uzyskane wyniki [77].

Ograniczenia metodyki pracy wynikały przede wszystkim z ilości dostępnych zapisów TP. Jako badanie retrospektywne polegała ona na analizie już przeprowadzonych testów pochyleniowych. Testy pochyleniowe przeprowadzane były zarówno przez autora pracy, jak i przez innych członków zespołu lekarzy Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Początkowo zamierzano badaniem objąć znacznie większą grupę osób. Na sprzęcie będącym w posiadaniu Kliniki Kardiologii i Elektroterapii wykonano ok 1,5 tys TP przez okres 8 lat (od 2004 do 2012). Niestety brak zapisanych danych demograficznych i historii chorób pacjentów wykluczył z badania wszystkie testy wykonane przed 2009 rokiem i wiele testów wykonanych później. Awaryjność sprzętu TFM, a zwłaszcza mankietu na palce do ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego oraz brak zapamiętanych w pliku cyfrowym fragmentów badań wykluczył kolejne testy i ostatecznie do badania zanalizowano jedynie testy wykonane u 94 pacjentów. Z tej grupy również nie wszystkie zapisy były kompletne – u 15 osób nie zarejestrowano zapisu z fazy I (wstępnej), ze względu jednak na kompletne i wiarygodne pomiary w pozostałych fazach TP zdecydowano o włączeniu tych zapisów do badania. Warto jednak podkreślić, że mimo włączenia do badania tylko niewielkiego odsetka wszystkich przeprowadzonych TP, to jednak uzyskano jedną z największych grup zbadanych pod kątem oceny BRS u pacjentów z omdleniami wazowagalnymi. Według mojej wiedzy tylko dwa inne badania charakteryzowały się większą grupą badaną – przeprowadzona przez Pitzalis M. i in. ocena spoczynkowego BRS u pacjentów z omdleniami wazowagalnymi w wywiadzie

licząca 412 osób (312 pacjentów z omdleniami w wywiadzie + 100osobowa grupa kontrolna) [96] oraz wykonana przez Iacoviello M. i in. analiza wpływu podania nitrogliceryny w trakcie testu pochyleniowego na BRS przeprowadzona u 97 pacjentów [51].

Innym zarzutem wobec metodyki pracy może być brak typowej grupy kontrolnej. Niniejsza praca analizowała wyniki TP wykonanych diagnostycznie, czyli tylko i wyłącznie u osób, u których wystąpiły omdlenia w wywiadzie. Należy jednak podkreślić, że celem pracy nie było porównanie BRS pacjentów z omdleniami w wywiadzie do pacjentów bez omdleń w wywiadzie, a porównanie BRS pacjentów z określonymi typami omdleń wazowagalnych. Powyższy cel wynikał z założenia, że grupa pacjentów doświadczających VVS jest grupą niejednorodną. Poszczególni pacjenci różnią się między sobą częstotliwością omdleń, czynnikami je wywołującymi czy objawami im towarzyszącymi. Różnorodność grupy mogłaby też tłumaczyć sprzeczne wyniki uzyskane w dotychczasowych badaniach. Podejmowano już próby podziału populacji pacjentów z VVS. Shen WK. i in. nie potwierdzili występowania grup o określonych spoczynkowych parametrach hemodynamicznych [117], chociaż Vaddadi G. w niewielkim badaniu stwierdził pewne różnice w stężeniu noradrenaliny i współczulnej mięśniowej aktywności nerwowej w zależności od początkowych wartości ciśnienia tętniczego [133]. Jednak żadne z dotychczasowych badań poświęconych odruchowi z baroreceptorów tętnicznych w korelacji z występowaniem VVS nie różnicowało pacjentów na podstawie wyników TP.

Brak typowej grupy kontrolnej wynika również z jeszcze innego założenia. Większość autorów nie uznaje omdlenia wazowagalnego za chorobę. Co więcej, niektórzy sugerują, że odruch wazowagalny jest elementem ewolucyjnie wykształconej odpowiedzi na strach i zagrożenie [1]. Dowodem na to ma być istnienie odruchowej bradykardii w odpowiedzi na strach i zagrożenie u ssaków i innych kręgowców, a także występowanie bradykardii jako odpowiedzi na masywny krwotok u zwierząt i ludzi [110, 113]. Oznacza to, że prawdopodobnie u każdej osoby w odpowiednich warunkach można wywołać objawy wazowagalne. Brak omdleń w wywiadzie nie dowodzi, że dana osoba nie doświadczy takiego omdlenia w przyszłości. Teorię tę potwierdza fakt, że pewien odsetek osób bez objawów wazowagalnych w wywiadzie doświadcza omdlenia w trakcie testu pochyleniowego, czyli niejako tylko w warunkach laboratoryjnych. Dlatego też uważam, że nie jest możliwe wyodrębnienie z ogólnej populacji pacjentów, którzy odruchu wazowagalnego na pewno nie doświadczą. Jako że

to badanie ma m.in. na celu ocenę BRS w trakcie testu pochyleniowego i jego zmiany, które ewentualnie mogą prowadzić do omdlenia, na potrzeby tego badania za grupę kontrolną przyjmuję grupę pacjentów, którzy w trakcie TP nie doświadczyli reakcji wazowagalnej (grupa NEG 4).

## 6. Wnioski

1. Stwierdzono istotną statystycznie zmienność wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego, z najwyższą wartością obserwowaną w fazie spoczynku poprzedzającą pionizację, a najniższą bezpośrednio przed wystąpieniem omdlenia.
2. Nie stwierdzono, aby typ reakcji wazowagalnej, a także rodzaj testu pochyleniowego wpływał na wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych podczas testu pochyleniowego.
3. Ocena spoczynkowego odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz porównanie go w poszczególnych grupach chorych nie pozwoli przewidzieć wyniku testu pochyleniowego.
4. Wydaje się jednak, że aby wystąpiła reakcja wazowagalna musi dojść do tzw. „resetowania” baroreceptorów tętnicznych. Nie jest to jednak zjawisko pierwotnie wyzwalające reakcję wazowagalną, a raczej będące odpowiedzią na inny, warunkujący rozpoczęcie reakcji czynnik.

## 7. Streszczenie

**Wstęp:** Omdlenie stanowi jeden z najczęstszych problemów w codziennej praktyce klinicznej, zarówno ze względu na częstotliwość występowania tego objawu, jak i jego istotny wpływ na jakość życia pacjenta. Omdlenie zdefiniowane jest jako przejściowa utrata przytomności, wynikająca z nagłego uogólnionego zmniejszenia perfuzji mózgu, która charakteryzuje się nagłym początkiem, względnie krótkim czasem trwania oraz samoistnym ustąpieniem. Najczęstszym typem omdleń, zwłaszcza u ludzi młodszych, są omdlenia odruchowe (neurogenne), w tym omdlenia wazowagalne. Definiuje się je jako omdlenia spowodowane przez odruchy sercowo-naczyniowe kontrolujące układ krążenia, które okresowo reagują na bodziec w sposób nieprawidłowy, doprowadzając do wazodylatacji lub/i bradykardii i tym samym do spadku ciśnienia tętniczego i perfuzji mózgu. W chwili obecnej brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na przyczynę występowania omdleń wazowagalnych, a brak wiedzy na temat przyczyn i patomechanizmów doprowadzających do omdlenia uniemożliwia skuteczną terapię. Wiadomo na pewno, że omdlenie wazowagalne wywołane jest przez spadek ciśnienia tętniczego, który z kolei jest efektem patologicznego rozszerzenia naczyń lub bradykardii, lub obu tych mechanizmów jednocześnie. Jednym z podstawowych badań wykonywanych w diagnostyce omdleń wazowagalnych jest test pochyleniowy. Wynik testu pochyleniowego stanowi podstawę do podziału omdleń wazowagalnych na 3 grupy: kardiodepresyjne, gdzie obserwujemy przede wszystkim bradykardię do asystolii włącznie, wazodepresyjnych, gdzie mechanizmem nadrzędnym jest obniżenie ciśnienia tętniczego bez zwolnienia akcji serca oraz mieszanych, gdzie dochodzi zarówno do zwolnienia akcji serca, jak i jednocześnie do obniżenia ciśnienia tętniczego. Nie jest w chwili obecnej znana teoria, która objaśniałaby, dlaczego u różnych pacjentów omdlenia wazowagalne przebiegają inaczej. Wiele jest natomiast teorii na temat powstawania odruchu wazowagalnego. Jedna z nich zakłada, że do omdlenia prowadzi nieprawidłowy odruch z baroreceptorów tętnicznych, które odpowiadają za regulację układu sercowo-naczyniowego. Dotychczasowe badania dostarczyły wielu sprzecznych informacji na temat roli baroreceptorów tętnicznych w patomechanizmie omdlenia wazowagalnego.

**Cel pracy:** zbadanie odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego i jego wpływu na typ omdlenia wazowagalnego. Sprecyzowano

również szczegółowe cele badania: (1) ocena wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie poszczególnych faz testu pochyleniowego, zwłaszcza z uwzględnieniem fazy bezpośrednio poprzedzającej reakcję wazowagalną jak i w trakcie samej reakcji (omdlenia lub stanu przedomdleniowego); (2) porównanie ze sobą wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego w poszczególnych grupach chorych podzielonych pod względem rodzaju zespołu wazowagalnego w celu poszukiwania ewentualnych różnic pomiędzy pacjentami; (3) ocena spoczynkowego odruchu z baroreceptorów tętnicznych oraz porównanie go w poszczególnych grupach chorych pod kątem przydatności do przewidywania wyniku testu pochyleniowego; (4) ocena wpływu rodzaju testu pochyleniowego (czynny/bierny) na wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego.

**Material i metody:** analiza odruchu z baroreceptorów tętnicznych w trakcie testu pochyleniowego miała charakter badania retrospektywnego. Polegała na analizie zapisów cyfrowych przebiegu TP u pacjentów, u których wykonano diagnostyczny TP w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Na realizację projektu badawczego wyraziła zgodę Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/360/2012).

Do badania włączono grupę 94 osób w wieku 14-81 lat (średnia wieku  $33,01 \pm 14$ ), w tym 78 kobiet i 16 mężczyzn. Większość badanych osób była zdrowa, bez chorób towarzyszących. Test pochyleniowy przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowanym „protokołem włoskim”, który został zaaprobowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w wytycznych z 2009 roku. Na podstawie wykonanego testu pochyleniowego pacjenta kwalifikowano do jednej z grup: (1) **VVS1** – grupa pacjentów, u których na podstawie klasyfikacji VASIS'99 rozpoznano typ 1, czyli mieszany zespół wazowagalnego; (2) **VVS2** – grupa pacjentów, u których na podstawie klasyfikacji VASIS'99 rozpoznano typ 2, czyli kardiodepresyjny zespół wazowagalnego (zarówno typ 2A jak i 2B); (3) **VVS3** - grupa pacjentów, u których na podstawie klasyfikacji VASIS'99 rozpoznano typ 3, czyli wazodepresyjny zespół wazowagalnego; (4) **NEG4** – grupa pacjentów, u których test pochyleniowy w kierunku zespołu wazowagalnego wypadł negatywnie, czyli nie obserwowano omdlenia ani stanu przedomdleniowego wywołanego odruchową bradykardią lub/i spadkiem ciśnienia tętniczego.

Odruch z baroreceptorów tętnicznych mierzono metodą sekwencyjną.

W celu oceny wartości BRS w poszczególnych fazach badania test pochyleniowy podzielono na 4 okresy: I – faza wstępna, przed fazą pionizacji, w trakcie której pacjent pozostawał w pozycji horyzontalnej przez 20 minut; II – pierwsze 5 minut po pionizacji pacjenta do kąta 60 stopni; III – 2 minuty przed wystąpieniem omdlenia lub stanu przedomdleniowego o podłożu wazowagalnym; IV – 1 minuta w trakcie samego omdlenia lub stanu przedomdleniowego. W trakcie tej fazy pacjenta w ciągu 15-20 sekund przywracano do pozycji horyzontalnej.

U każdego pacjenta dla poszczególnych założonych okresów TP osobno liczone średnią wartość BRS. Następnie obliczono średnią wartość BRS w trakcie TP dla wszystkich badań łącznie oraz oddzielnie dla każdej grupy przypadków (VVS1, VVS2, VVS3, NEG4) i porównano je ze sobą. Porównano również wartości BRS w poszczególnych fazach TP u chorych, u których doszło do reakcji wazowagalnej w teście biernym i chorych, u których doszło do reakcji wazowagalnej dopiero w teście czynnym.

**Wyniki:** Zaanalizowano wyniki TP 94 pacjentów, w tym 78 kobiet i 16 mężczyzn. Średnia wieku wyniosła w całej grupie  $33,01 \pm 14$  lat. U 48 pacjentów rozpoznano zespół wazowagalny typu 1 (VVS 1 – mieszany); u 19 pacjentów rozpoznano zespół wazowagalny typu 2 (VVS 2 – kardiodepresyjny), u 7 pacjentów rozpoznano zespół wazowagalny typu 3 (VVS 3 – wazodepresyjny), u 20 pacjentów nie rozpoznano zespołu wazowagalnego (NEG4). Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pod względem wieku w zależności od grupy, do której przydzielono pacjenta na podstawie wyniku TP. Nie stwierdzono również istotnie statystycznych różnic pod względem płci pomiędzy grupami. We wszystkich grupach przewagę stanowiły kobiety.

Średni czas, po którym dochodziło do wystąpienia objawów wazowagalnych pozwalających zakończyć TP, wynosił  $20,0 \pm 5,9$  min. U pacjentów, u których doszło do objawów VVS w fazie biernej wynosił on  $13,7 \pm 6,6$  min, podczas gdy u pacjentów, u których wykonywano fazę czynną wynosił  $22,7 \pm 3,2$  min (czyli po upływie 2,7 min fazy czynnej).

Dla całej grupy pacjentów średnie wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,75 \pm 15,31$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,00 \pm 6,64$  ms/mmHg, fazie III  $8,17 \pm 6,53$  ms/mmHg i fazie IV  $11,36 \pm 10,3$  ms/mmHg. W analizie statystycznej przy użyciu wariancji dla pomiarów powtarzalnych potwierdzono istotną statystycznie różnicę wartości BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego ( $p < 0,001$ ).

Policzono również wartość BRS w poszczególnych fazach TP dla każdego typu

omdlenia osobno.

Dla pacjentów z grupy VVS1 wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $20,56 \pm 17,17$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,02 \pm 6,48$  ms/mmHg, fazie III  $8,27 \pm 7,74$  ms/mmHg i fazie IV  $10,83 \pm 9,85$  ms/mmHg. Dla pacjentów z grupy VVS2 wartości BRS w określonych fazach TP wynosiły: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,28 \pm 14,67$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,99 \pm 7,24$  ms/mmHg, fazie III  $9,07 \pm 3,20$  ms/mmHg i fazie IV  $14,44 \pm 12,08$  ms/mmHg. Dla pacjentów z grupy VVS3 wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $12,11 \pm 5,00$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $9,24 \pm 4,96$  ms/mmHg, fazie III  $5,04 \pm 2,42$  ms/mmHg i fazie IV  $6,53 \pm 5,56$  ms/mmHg. Dla pacjentów z grupy NEG4 wartości BRS w określonych fazach TP wynosiły: w fazie I średnia wartość wynosiła  $19,98 \pm 12,26$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $12,00 \pm 7,1$  ms/mmHg. W tej grupie badanej BRS liczono tylko dla fazy I i II, co wynika z naturalnego przebiegu TP, bowiem brak objawów omdlenia czy zasłabnięcia nie pozwalał na wyznaczenie faz III i IV.

We wszystkich grupach chorych zarejestrowano takie same zmiany wartości BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego. Najwyższe wartości BRS rejestrowano w I fazie badania, czyli fazie wstępnej, jeszcze przed fazą pionizacji. Po pionizacji, w trakcie pierwszych 5 minut (II faza) BRS gwałtownie spadał, by uzyskać najniższą wartość przed wystąpieniem omdlenia (faza III). W trakcie samego omdlenia, któremu towarzyszyło opuszczanie stołu do pozycji horyzontalnej (faza IV), obserwowano ponowny wzrost BRS. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy typem omdlenia wazowagalnego a wartością BRS w trakcie testu pochyleniowego ( $p=0,69=ns$ ).

Policzono również wskaźnik BRS w poszczególnych fazach badania oddzielnie dla pacjentów, u których reakcja wazowagalna w trakcie TP wystąpiła już w trakcie testu biernego i dla pacjentów, u których reakcja wazowagalna w trakcie TP wystąpiła dopiero po podaniu nitrogliceryny.

U pacjentów, u których reakcja wazowagalna wystąpiła w trakcie testu biernego wartości BRS w określonych fazach TP kształtowały się następująco: w fazie I średnia wartość wynosiła  $14,78 \pm 12,35$  ms/mmHg, odpowiednio w fazie II  $9,72 \pm 5,26$  ms/mmHg, fazie III  $8,37 \pm 4,12$  ms/mmHg i fazie IV  $11,79 \pm 11,66$  ms/mmHg, natomiast u pacjentów, u których reakcja wazowagalna wystąpiła w trakcie testu czynnego wartości BRS w określonych fazach TP wynosiły odpowiednio: w fazie I



21,47 ± 16,92 ms/mmHg, w fazie II 12,91 ± 6,84 ms/mmHg, w fazie III 8,09 ± 7,31 ms/mmHg i w fazie IV 11,18 ± 9,81 ms/mmHg. Analizując powyższe wartości statystycznie, nie stwierdzono, aby rodzaj testu pochyleniowego (bierny vs czynny z podaniem nitrogliceryny) miał wpływ na wartość BRS ( $p=0,16=ns$ ).

**Wnioski:** W myśl teorii o zmienionym odruchu z baroreceptorów tętniczych jako przyczynie występowania reakcji wazowagalnej mierzono BRS w trakcie określonych faz TP oraz policzono średni BRS dla całej grupy pacjentów, a także osobno dla każdej grupy z innym typem zespołu wazowagalnego.

Z fizjologii działania odruchu z baroreceptorów tętniczych wiemy, że w trakcie pionizacji na skutek stresu ortostatycznego dochodzi do odbarczenia baroreceptorów tętniczych, tym samym spada BRS i zwiększa się aktywność współczulna układu autonomicznego. To zjawisko widać wyraźnie w niniejszym badaniu. Po pionizacji BRS gwałtownie, prawie dwukrotnie, spada. W fazie III BRS w dalszym ciągu spada w porównaniu z BRS zmierzonym w ciągu 5 minut po pionizacji. Co ważne, analizując cały zapis wartości BRS w ciągu fazy biernej i ewentualnie czynnej aż do momentu wystąpienia objawów, nie stwierdzono żadnego gwałtownego spadku wartości BRS. Podczas pionizacji aż do wystąpienia objawów obserwuje się powolny, stopniowy spadek wartości BRS do najniższej stwierdzonej z początkiem spadku HR i BP. Niestety w niniejszym badaniu nie włączono do analizy BRS pod koniec TP u pacjentów z grupy NEG4, obserwując jednak przebieg badania i zmiany BRS w jego trakcie, wydaje się, że w tej grupie spadek wartości BRS w fazie pionizacji nie jest aż tak wyrażony i wykazuje większą tendencję do osiągnięcia fazy stabilizacji, nie zostało to jednak w niniejszym badaniu udowodnione statystycznie. Fazę IV, czyli 1 minutę od początku spadku BP i/lub HR, charakteryzuje gwałtowny wzrost wartości BRS. Co istotne, wzrost BRS nie wyprzedza spadku BP i/lub HR, następuje z pewnym opóźnieniem w stosunku do początku reakcji wazowagalnej. Nie wiąże się on również z horyzontalizacją pacjenta, która następuje zwykle dopiero pod koniec tej fazy i następuje po wzroście BRS.

Oznacza to, że, po pierwsze, w okresie przedomdleniowym mamy do czynienia z najniższą w trakcie całego TP wartością BRS. Po drugie, samo omdlenie jest związane z istotnym wzrostem wartości BRS. Związek czasowy jednak pomiędzy początkiem wystąpienia objawów a początkiem wzrastania wartości BRS nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, że to właśnie wzrost wrażliwości baroreceptorów tętniczych doprowadza do reakcji wazowagalnej. Bardziej prawdopodobne wydaje się, że inny,

nieznany czynnik, wyzwała reakcję wazowagalną, doprowadzając do tzw. „resetowania” baroreceptorów tętnicznych, zwiększając stopień ich aktywacji i prowadząc do nasilenia objawów oraz wystąpienia pełnego omdlenia. Podobne zjawisko „resetowania” baroreceptorów tętnicznych stwierdzono również w trakcie wysiłku fizycznego i uważa się, że to jest niezbędne do utrzymania odpowiednio wyższego ciśnienia tętniczego i akcji serca w trakcie wysiłku. Być może zjawisko „resetowania” baroreceptorów tętnicznych pozwala na ich właściwe funkcjonowanie w zakresie ciśnienia tętniczego wykraczającego poza ramy uważane za optymalne dla ich regulacji. Niektórzy autorzy uważają, że za „resetowanie” baroreceptorów w trakcie wysiłku fizycznego odpowiada sygnał z centralnego układu nerwowego. Być może podobny sygnał odpowiada za początek reakcji wazowagalnej i zmianę wrażliwości baroreceptorów tętnicznych w trakcie omdlenia wazowagalnego. Niemniej ten sygnał czy inny czynnik wyzwalający tę reakcję pozostaje nieznany.

Porównując ze sobą zmiany BRS w trakcie testu pochyleniowego w poszczególnych grupach chorych nie wykazano wpływu typu omdlenia na wartość wskaźnika BRS w poszczególnych fazach testu pochyleniowego. Dla każdego typu omdlenia BRS w trakcie TP zachowuje się tak samo, jak dla całej opisanej wcześniej grupy pacjentów – spada gwałtownie po pionizacji, osiąga swoje minimum w fazie przedomdleniowej, a następnie w trakcie omdlenia wzrasta. Jedynie spoczynkowa wartość BRS w grupie VVS3, mimo że jest wyraźnie niższa niż w pozostałych grupach, była liczona dla zbyt małej liczby osób, aby była istotna statystycznie.

Przy użyciu analizy wariancji dla pomiarów powtarzalnych w niniejszym badaniu nie stwierdzono również wpływu podania nitrogliceryny na wartość BRS ( $p=0,16$ ). Jednak aby ten wpływ odpowiednio ocenić, należałoby porównać między sobą wartość BRS po podaniu nitrogliceryny u pacjentów, u których doszło do reakcji wazowagalnej, z pacjentami, u których do tej reakcji nie doszło (grupa NEG4), nie był to jednak główny cel pracy.

## 8. Summary

**Introduction:** Syncope is one of the most common problem in a daily clinical practice, mainly because of a frequency of occurrence and a significant influence on a quality of life. Syncope is defined as a transient loss of consciousness caused by a sudden decrease in blood flow through the central nervous system. It is also characterized by sudden onset, short duration and spontaneous complete recovery. The most common type of syncope, especially among young people, is neurally mediated syncope, mainly vasovagal syncope. Vasovagal syncope (VVS) is defined as a syncope caused by cardiovascular reflexes which sometimes react in inappropriate way leading to vasodilatation or/and bradycardia causing decrease of blood pressure and cerebral hypoperfusion. The complex patophysiology of VVS is still poorly understood and that fact makes an efficient therapy impossible. What is known for sure that a syncope is caused by a decrease of blood pressure while a decrease of blood pressure is caused by pathological vasodilatation or bradycardia or both of these mechanisms at the same time. The head-up tilt testing is widely recognized as a clinically useful tool for diagnosing of VVS. A result of a head-up tilt test determines a division of VVS to 3 groups: cardioinhibitory VVS, in which bradycardia or/and even an asystole is a predominant symptom, vasodepressor, when only a decrease in blood pressure is observed and mixed – when both a decrease in blood pressure and in heart rate are observed. It is not known for now, why different patterns of a vasovagal reaction are observed in susceptible individuals but a lot of theories about origins of vasovagal syncope are available. One of these theories presumes that alterations in functioning of arterial baroreceptors may play a role in developing VVS.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate baroreflex sensitivity (BRS) during definite phases of head-up tilt test (HUTT) and to compare BRS of patients with different types of VVS. Detailed aims of this study were also defined: (1) evaluation of BRS during different phases of head-up tilt test, especially before syncope and during it; (2) comparison of BRS in particular groups of patients divided accordingly to type of VVS to evaluate differences between individuals susceptible to VVS; (3) evaluation of BRS during rest phase and evaluation its usefulness in predicting results of head-up tilt testing; (4) assessment of an influence of administration of nitroglycerin on BRS during head-up tilt test.

**Methods:** analysis of BRS during head-up tilt test had a character of a retrospective study. We analysed digital records of head-up tilt test in patients who underwent diagnostic test at II Department of Cardiology in Medical University in Gdańsk in Poland. The study group consisted of 94 patients (78 females and 16 males) at the age of 14-81 (mean age  $33,01 \pm 14$ ). Most of the patients had not any other medical disorders. Head-up tilt test was performed in all studied persons in accordance with the modified so-called “Italian protocol” approved by European Society of Cardiology in guidelines in 2009. Tilt test results were assessed according to the VASIS classification and patients were classified to one of the groups: (1) VVS1 – group of the patients who during head-up tilt test developed a mixed type of a vasovagal response; (2) VVS2 - group of the patients who during head-up tilt test developed a cardioinhibitory type of a vasovagal response (both type 2A and 2B); (3) VVS3 - group of the patients who during head-up tilt test developed a vasodepressive type of a vasovagal response; (4) NEG4 - group of the patients who during head-up tilt test did not reveal symptoms of vasovagal response.

Baroreflex sensitivity (BRS) was evaluated by using the sequence method during 20 minutes of supine position (I phase), then during first 5 minutes of upright position (II phase), then 2 minutes before syncope (III phase) and 1 minute during syncope (IV phase). During the last phase patient was reinstated to the horizontal position in 15 to 20 seconds.

For each person mean BRS was calculated for each assumed phase of head-up tilt test. Then mean BRS during head-up tilt test was calculated for whole performed tests and separately for each group of patients (VVS1, VVS2, VVS3, NEG4) and compared to each other. We also studied influence of administration of nitroglycerin on BRS during head-up tilt test.

**Results:** vasovagal syncope type 1 (VVS1 – mixed) was observed in 48 of the 94 enrolled patients, vasovagal syncope type 2 (VVS2 – cardioinhibitory) was observed in 19 patients, vasovagal syncope type 3 (VVS3 – vasodepressive) was observed in 7 patients and 20 patients did not develop symptoms of vasovagal reaction – test was negative. There were no significant differences according to age and sex between these groups. Mean time from the beginning of a head-up tilt test to vasovagal symptoms causing end of the test was  $20,0 \pm 5,9$  min, in patients who underwent only a passive phase of the test this time was  $13,7 \pm 6,6$  min and in patients who fainted after nitroglycerin administration  $22,7 \pm 3,2$  min (it means 2,7 min after drug administration).

For all patients mean BRS during HUTT was: I -  $19.75 \pm 15.31$  ms/mmHg; II -  $12.00 \pm 6.64$  ms/mmHg; III -  $8.17 \pm 6.53$  ms/mmHg and IV -  $11.36 \pm 10.3$  ms/mmHg. For patients in particular groups mean BRS was: VVS1: I -  $20.56 \pm 17.17$  ms/mmHg; II -  $12.02 \pm 6.48$  ms/mmHg; fazie III -  $8.27 \pm 7.74$  ms/mmHg and IV -  $10.83 \pm 9.85$  ms/mmHg; VVS2: I -  $19.28 \pm 14.67$  ms/mmHg; II -  $12.99 \pm 7.24$  ms/mmHg; III -  $9.07 \pm 3.20$  ms/mmHg and IV  $14.44 \pm 12.08$  ms/mmHg; VVS3: I -  $12.11 \pm 5.00$  ms/mmHg, II -  $9.24 \pm 4.96$  ms/mmHg; III -  $5.04 \pm 2.42$  ms/mmHg and IV  $6.53 \pm 5.56$  ms/mmHg; NEG4: I -  $19.98 \pm 12.26$  ms/mmHg; II -  $12.00 \pm 7.1$  ms/mmHg. In this last group BRS was assessed only during I and II phases what came out of natural cause of head-up tilt test, because lack of syncope did not let to separate III and IV phases.

We found significant difference in BRS in different phases of HUTT ( $p < 0.05$ ). We did not find significant difference in BRS between groups of patients according to VASIS classification.

In all groups we registered the same alterations of BRS in particular phases of head-up tilt test. The highest values were registered during I phase of test – in the initial phase of the test, in the supine position. Then, after tilting patient to the angle of  $60^\circ$  during first 5 minutes (II phase) BRS significantly decreased and achieved its lowest value before syncope (phase III). During fainting while tilt table was lowering to supine position BRS increased again. We did not find statistically relevant influence of VVS type on BRS value.

We also assessed BRS in particular phases of head-up tilt test separately for patients who fainted in passive phase of test and for patients who fainted after sublingual nitroglycerin administration.

For patients who developed vasovagal reaction in passive phase BRS in different phases of head-up tilt test amounted: during I phase:  $14.78 \pm 12.35$ , II phase:  $9.72 \pm 5.26$ , III phase:  $8.37 \pm 4.12$  and IV phase:  $11.79 \pm 11.66$ . For patients who performed symptoms of syncope after nitroglycerin administration BRS in different phases was: phase I:  $21.47 \pm 16.92$ , phase II:  $12.91 \pm 6.84$ , phase III:  $8.09 \pm 1$  and phase IV:  $11.18 \pm 9.81$ . Using statistical analysis we assessed that administration of nitroglycerin during head-up tilt test had no influence on BRS during that test.

**Conclusions:** according to the theory that alterations in BRS can play a significant role in developing vasovagal syncope we evaluated BRS during head-up tilt test for whole examined population and separately for patients with different types of vasovagal syncope.

Orthostatic stress occurs in upright position and leads to unloading of arterial baroreceptors, what means that BRS decreases and sympathetic activity of autonomic nervous system increases. This phenomenon is clearly shown in this study. After tilting patient to angle of 60° BRS rapidly, almost double, decreases. In III phase of head-up tilt test BRS is even lower. What is important, during analysis of whole test we did not notice any rapid drop of BRS value. We observed slow and progressive decrease of BRS until the lowest value was noticed simultaneously with onset of lowering heart rate and blood pressure. Unfortunately we did not analyse BRS at the end of the head-up tilt test in patients from NEG4 group but from our observations it seems that in this particular group decrease in BRS value is not such distinct and shows tendency towards stabilisation. Phase IV (1 min after heart rate and blood pressure drop appeared) is characterized by sudden rise of BRS value. What is essential, rise of BRS does not precede decrease of heart rate and blood pressure. Rise of BRS is even a bit later than the beginning of vasovagal reaction. It is not connected with lowering the tilt table either because lowering the table takes time at the end of IV phase and occurs after rise of BRS.

All of these observations leads to crucial conclusions. At first, the lowest value of BRS during whole head-up tilt test was observed before syncope. Second, syncope is connected to the significant increase in BRS value. Time correlations however do not point that this increase of BRS leads to vasovagal reaction. More probable is that different, yet unknown factor, initiates vasovagal reaction leading to so-called “resetting” of baroreceptors, enhancing their activation level and causing an exacerbation of symptoms and syncope. Similar phenomenon of “resetting” of arterial baroreceptors was observed during physical activity as an essential element of acceleration of heart rate and elevation of blood pressure. Maybe the phenomenon of “resetting” of arterial baroreceptors let them function properly in a non-optimal range of their regulation. Some authors claim that one particular signal from central nervous system is responsible for “resetting” of baroreceptors during physical activity and maybe the same signal is responsible for onset of vasovagal reaction and changing of BRS during syncope. Nevertheless this signal or another triggering factor remains unknown.

Analysing BRS value during head-up tilt test in different group of patients we did not find a statistically significant influence of the type of vasovagal reaction on BRS. For all type of VVS BRS changes in the same way like for the whole studied population –

decreases rapidly after tilting to 60°, gain its minimum value before syncope and during syncope increases.

We did not find any statistically influence of nitroglycerin administration on BRS either. Probably to evaluate this influence more properly we should include in comparison BRS value after nitroglycerin administration in NEG 4 group of patients, however this was not the main aim of this study.

## 9. Piśmiennictwo

1. Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res*. 2008 Aug;18(4):170-8.
2. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Bettioli K, Bottoni N, Solano A. Clinical spectrum of neurally mediated reflex syncope. *Europace*. 2004 Jan;6(1):55-62.
3. Alshekhlee A, Shen W-K, Mackall J, Chelmsky TC. Incidence and mortality rates of syncope in the United States. *Am. J. Med*. 2009;122(2):181–8.
4. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, Strano S, Della Scala A, Colangelo I, De Santo T, Toscano E, Ricci R, Santini M. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace*. 2008 Apr;10(4):471-6.
5. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur. Heart J*. 2000;21(11):935–40.
6. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000 Oct;2(4):339-42
7. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace* 1999; 1: 183–6.
8. Béchir M, Binggeli C, Corti R, Chenevard R, Spieker L, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. *Circulation*. 2003 Apr 1;107(12):1620-5.
9. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):263-75.
10. Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991 Oct;14(10):1528-37.
11. Bergenwald L, Freyschuss U, Sjostrand T. The mechanism of orthostatic and hemorrhagic fainting. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977;37:209 –216.
12. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1123–1129.
13. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test



- without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace*. 2000 Jan;2(1):66-76.
14. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Grovale N, De Santo T, Vardas P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006 Sep;27(18):2232-9. Epub 2006 Jul 24.
  15. Brignole M., Menozzi C., Del Rosso A., Costa S., Gaggioli G., Solano A., Bottoni N., Bartoli P., Sutton R. Is the Type of Cardiovascular Response During Tilt Table Testing Useful for the Choice of the Treatment? The New VASIS Classification. *Cardiac arrhythmias 1999*. Springer Verlag Italia, Milano 2000; 449-462.
  16. Calkins H, Kadish A, Sousa J, Rosenheck S, Morady F. Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope. *Am J Cardiol*. 1991 Jan 15;67(2):207-9.
  17. Castenfors J, Sjostrand T. Circulatory control via vagal afferents: adjustments of heart rate to variations of blood volume in the rat. *Acta Physiol Scand*. 1972;84:347-354.
  18. Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammill SC, Shen W-K. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin. Proc*. 2003;78(4):414-20.
  19. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004 Oct;14 Suppl 1:9-17.
  20. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Sep;103(3):221-6.
  21. Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002; 19: 23-27.
  22. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donateo P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. *Europace*. 2002;4(4):351-5.
  23. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1431-1435.
  24. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 564-70.
  25. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart*. 2008;94(12):1620-6.
  26. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory

- vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Apr;33(5):1227-30.
27. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancia G, Pedotti A. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 Mar;280(3):R744-51.
  28. Dietz NM, Halliwill JR, Spielmann JM, et al. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol.* 1997;82:1785-1793.
  29. Ding W, Zhou L, Bao Y, Zhou L, Yang Y, Lu B, Wu X, Hu R. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients. *Acta Cardiol.* 2011 Aug;66(4):465-70.
  30. Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM. A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J Lab Clin Med.* 1975; 85:167-173.
  31. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart.* 1996; 75:134 – 140.
  32. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Kenny RA, Travill CM, Ingram A, Sutton R. The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J.* 1991 Mar;12(3):389-94.
  33. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Apr;21(5):1132-7.
  34. Fitzpatrick AP, Williams T, Ahmed R, et al. Echocardiographic and endocrine changes during vasovagal syncope induced by prolonged head-up tilt. *Eur JCPE.* 1992;2:121-128.
  35. Foglia-Manzillo G, Giada F, Fteita N, Nessi I, Santarone M, Raviele A. Tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in children with unexplained syncope. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(21):2605-9.
  36. Forleo C, Guida P, Iacoviello M, Resta M, Monitillo F, Sorrentino S, Favale S. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2012 Oct 2. pii: S0167-5273(12)01129-1.
  37. Freitas J, Pereira S, Lago P, Costa O, Carvalho MJ, Falcão de Freitas A. Impaired arterial baroreceptor sensitivity before tilt-induced syncope. *Europace.* 1999 Oct;1(4):258-65.
  38. Fu Q, Arbab-Zadeh A, Perhonen MA, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Jan;286(1):H449-57.
  39. Gajek J, Zyśko D, Mazurek W. Renin-angiotensin-aldosterone system activity during head-up tilt testing in patients with vasovagal syncope. *Pol Merur Lekarski,* 2005 Aug; 19 (110): 136-8
  40. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006 Nov;17(11):1172-6.

41. Gardenghi G., Rondon M., Braga A., Scanavacca M., Negra C., Sosa E. and Hachul D. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *European Heart Journal* (2007) 28, 2749-2755.
42. Gielerak G., Makowski K., Kozłowski D., Dłużniewska E., Roszczyk A. i Cholewa M. Test pochyleniowy z nitrogliceryną. Jaki jest optymalny czas jego trwania? *Folia Cardiol.* 2003, tom 10, nr 1, 71–76.
43. Gisolf J, Westerhof BE, van Dijk N, Wesseling KH, Wieling W, Karemaker JM. Sublingual nitroglycerin used in routine tilt testing provokes a cardiac output-mediated vasovagal response. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44(3):588-93.
44. Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, et al. Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am Heart J.* 1982;104: 1071–1075.
45. Grossi D, Buonomo C, Mirizzi F, Santostasi R, Simone F. Electroencephalographic and electrocardiographic features of vasovagal syncope induced by head-up tilt. *Funct Neurol.* 1990 Jul-Sep;5(3):257-60.
46. Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Montford P, Elliott L, Hahn H, Brewster P. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected response. *Circulation.* 1991 Sep;84(3):1157-64.
47. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993 Mar;16(3 Pt 1):458-64.
48. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin. Auton. Res.* 2004;14 Suppl 1:18–24.
49. Hainsworth R. Syncope: what is the trigger? *Heart.* 2003;89(2):123–4.
50. Hayoz D, Noll G, Passino C, Weber R, Wenzel R, Bernardi L. Progressive withdrawal of muscle nerve sympathetic activity preceding vaso-vagal syncope during lower-body negative pressure. *Clin Sci (Lond).* 1996;91 Suppl:50-1.
51. Iacoviello M, Guida P, Forleo C, Sorrentino S, D'Alonzo L, Favale S. Impaired arterial baroreflex function before nitrate-induced vasovagal syncope during head-up tilt test. *Europace.* 2008 10, 1170-5.
52. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation.* 2000 Nov 21;102(21):2588-92.
53. Jacobs MC, Goldstein DS, Willemsen JJ, et al. Neurohumoral antecedents of vasodepressor reactions. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:754 –761.
54. Jaeger FJ, Maloney JD, Castle LW, Fouad-Tarazi FM. Is absolute hypovolemia a risk factor for vasovagal response to head-up tilt? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993 Apr;16(4 Pt 1):743-50.
55. Jardine D., Hamid Ikram, Christopher M. Frampton, Rachell Frethey, Sinclair I. Autonomic control of vasovagal syncope. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274:H2110-H2115, 1998.
56. Julu PO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the

- period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J Physiol*. 2003 May 15;549(Pt 1):299-311. Epub 2003 Apr 4.
57. Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med*. 1987 Oct;83(4):700-8.
  58. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? *Lancet*. 1991 Dec 21-28;338(8782-8783):1542-5.
  59. Kaufmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurology*. 1995 Apr;45(4 Suppl 5):S12-8.
  60. Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S74–S77.
  61. Kozłowski D, Koźluk E, Krupa W. Patomechanizm omdleń wazowagalnych. *Folia Cardiol*. 2000; 7(2):83–6.
  62. Kozłowski D, Krupa W, Koźluk E., Pazdyga A, Grabicka A., Jurowiecki J., Toruński A., Królak T, Brzeziński K., Byrdziak P., Radomski M., Staniewicz J., Kempa M., Świętecka G. Wartość diagnostyczna czynnego testu pochyleniowego z zastosowaniem nitrogliceryny. *Folia Cardiol*. 2000; t. 7, nr 1, s. 23-29
  63. Kozłowski D, Staszak O, Dudzińska-Gerhmann J, Lewicka-Nowak E, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G. Zastosowanie dożylnego podania esmololu w próbie pionizacyjnej. *Geriatrics* 2009; t. 3, s. 193-197
  64. La Rovere M. T., Pinna G. D., Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. W: *Clinical guide to cardiac autonomic tests*. Kluwer Academic Publishers, 1998; 257-281.
  65. 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 Feb 14;351(9101):478-84.
  66. Lagi A., Cipriani M., Fattorini L., Paggetti C., Macerata A. Observations on the arterial baroreflex in neurally mediated vasodepressor syncope. *Clinical Autonomic Research*, 1994, 4, 307-309.
  67. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, and Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 84: 576–583, 1998.
  68. Laitinen T, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E, Hartikainen J. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 2004 Jun;96(6):2333-40. Epub 2004 Feb 6.
  69. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response? *Circulation* 1992; 85: 1064–1071.
  70. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1037–1043.
  71. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of

- syncope. *Circulation*. 1990 Jun;81(6):1803-10.
72. Lipsitz LA, Morin R, Gagnon M, Kiely D, Medina A. Vasomotor instability preceding tilt-induced syncope: does respiration play a role? *J Appl Physiol*. 1997 Aug;83(2):383-90.
  73. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz SM, Okin PM, Devereux RB, Lerman BB. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000 Feb 22;101(7):777-83.
  74. Ma S, Long JP. Central noradrenergic activity and the cardiovascular effects of nitroglycerin and amyl nitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:826–36.
  75. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med*. 1984;13:499–504.
  76. Mathias CJ (2003) Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep; 74(Suppl 3): 31–41.
  77. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing*. 1994 Jul;23(4):317-9.
  78. Mercader MA, Varghese PJ, Potolicchio SJ, Venkatraman GK, Lee SW. New insights into the mechanism of neurally mediated syncope. *Heart*. 2002 Sep;88(3):217-21.
  79. Morgan DA, Thoren P, Wilczynski EA, Victor RG, Mark AL. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. *Am J Physiol*. 1988 Sep;255(3 Pt 2):H496-502.
  80. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation*. 1997;96:2509–2513.
  81. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901–906.
  82. Mosqueda-Garcia R, Fernandez-Violante R, Snell M, et al. Yohimbine in neurally mediated syncope: pathophysiological implications. *J Clin Invest*. 1998;102:1824–1830.
  83. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest*. 1997;99:2736–2744.
  84. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2898-906.
  85. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J-J, Brignole M, Dahm JB, Deharo J-C, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur. Heart J*. 2009;30(21):2631–71.
  86. Narkiewicz O., Moryś J. *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001; 293-308.

87. Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J.* 2007 Sep;83(983):568-74.
88. Olde Nordkamp LAR, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JSK, Dekker LRC, Shen WK, Wieling W. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 271–279.
89. Parati G., Di Rienzo M., Bertinieri G., Pomidossi G., Casadei R., Groppelli A., Pedotti A., Zanchetti A., Mancia G. Evaluation of the baroreceptor heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12: 214-222.
90. 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.
91. Parati G., Mancia G. The neck chamber technique. *G. Ital. Cardiol.* 1992; 22: 511-516.
92. Park J, Jang SY, Yim HR, On YK, Huh J, Shin DH, Kim JH, Kim JS. Gender difference in patients with recurrent neurally mediated syncope. *Yonsei Med J.* 2010 Jul;51(4):499-503.
93. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension.* 1995 May;25(5):1058-68.
94. Pazdyga A. Test pochyleniowy w diagnostyce omdleń wazowagalnych. Rozprawa doktorska. Instytut Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku, 2004.
95. Perna GP, Ficola U, Salvatori MP, et al. Increase of plasma beta endorphins in vasodepressor syncope. *Am J Cardiol.* 1990;65:929 –930.
96. Pitzalis M, Parati G, Massari F, Guida P, Di Rienzo M, Rizzon B, Castiglioni P, Iacoviello M, Mastropasqua F, Rizzon P. Enhanced reflex response to baroreceptor deactivation in subjects with tilt-induced syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 2;41(7):1167-73.
97. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C, Balducci C, Lombardi F, Rizzon P. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation.* 1998 Apr 14;97(14):1362-7.
98. Raczak G. Odruch z baroreceptorów w rozpoznawaniu zagrożenia nagłą śmiercią sercową. W: Nagła śmierć sercowa. *Via Medica, Gdańsk* 1995; 90-105.
99. Raczak G., Daniłowicz L., Derejko P., Szwoch M., Kubica J. i Świątecka G. Wrażliwość baroreceptorów tętnicznych u osób zdrowych. *Folia Cardiol.* 2000, tom 7, nr 4, 341.346
100. Raczak G., Daniłowicz L., Zagożdżon P., Kempa M., Kozłowski D., Świątecka G. Baroreflex sensitivity in patients with emotion-induced vasovagal syncope. *Pace* 1997; vol. 20, nr 5, p. 2, s. 1512.
101. Raczak G., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Metoda sekwencyjna i test fenylefrynowy w ocenie wrażliwości baroreceptorów tętnicznych u chorych po zawale serca. *Folia Cardiol.* 1999; 6: 263–268.
102. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a

- current perspective. *Exp Physiol*. 2006 Jan;91(1):37-49. Epub 2005 Oct 6.
103. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1194–8.
  104. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 267–72.
  105. Reek S, Klein P, Polywka J, Klein M, Klein H, Specificity of head-up tilt testing with orciprenaline. 7<sup>th</sup> European Symposium on Cardiac Pacing, Istanbul. *Europace*, 1995; 183-186.
  106. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G, Cuccherini BA, Soto N, Hohman P, Snader S, Lucas KE, Wolff M, Straus SE. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jan 3;285(1):52-9.
  107. Saadjian AY, Lévy S, Franceschi F, Zouher I, Paganelli F, Guieu RP. Role of endogenous adenosine as a modulator of syncope induced during tilt testing. *Circulation*. 2002 Jul 30;106(5):569-74.
  108. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C, Lurie KG, Benditt DG. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*. 2004 Jan;6(1):48-54.
  109. Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin Auton Res*. 1995;5:251–255.
  110. Sander-Jensen K, Secher NH, Bie P, Warberg J, Schwartz TW. Vagal slowing of the heart during haemorrhage: observations from 20 consecutive hypotensive patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Feb 8;292(6517):364-6.
  111. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: a population based study. *Am. J. Med*. 2001;111(3):177–84.
  112. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke*. 1985;16(4):626–9.
  113. Secher NH, Jacobsen J, Friedman DB, Matzen S. Bradycardia during reversible hypovolaemic shock: associated neural reflex mechanisms and clinical implications. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1992 Nov;19(11):733-43.
  114. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur. Heart J*. 2006;27(16):1965–70.
  115. Shalev Y, Gal R, Tchou PJ, Anderson AJ, Avitall B, Akhtar M, Jazayeri MR. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):746-51.
  116. Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ, Wood DL, Bailey KR, Low PA, Gersh BJ. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):146-54.
  117. Shen WK, Low PA, Rea RF, Lohse CM, Hodge DO, Hammill SC. Distinct hemodynamic profiles in patients with vasovagal syncope: a heterogeneous

- population. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1470-7.
118. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, et al. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1193–1198.
  119. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(12):878–85.
  120. Solbiati M., Casazza G., Dipaola F., Rusconi A., Cernuschi G., Barbic F., Montano N., Sheldon RS., Furlan R., Costantino.. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace*. 2015 Feb;17(2):300-8.
  121. Sra JS, Murthy V, Natale A, et al. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol*. 1994;73:33–37.
  122. Sutton R, Petersen ME, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P. Proposed classification for tilt-induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*. 1992;(2):180–3.
  123. Szamlewski P, Kisły M, Kornacewicz-Jach Z. Rodzaje protokołów, czułość, swoistość, wartość prognostyczna i powtarzalność testu pochyleniowego. *Folia Cardiol*. 1999; 6 (Supl. II):16-22.
  124. Tank J, Baevski RM, Fender A, Baevski AR, Graves KF, Ploewka K, Weck M. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens*. 2000 Mar;13(3):268-75.
  125. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1411–1416.
  126. Theodorakis GN, Leftheriotis D, Livanis EG, Flevari P, Karabela G, Aggelopoulou N, Kremastinos DT. Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Europace*. 2006 Mar;8(3):193-8. Epub 2006 Feb 13.
  127. Theodorakis GN, Livanis EG, Leftheriotis D, Flevari P, Markianos M, Kremastinos DT. Head-up tilt test with clomipramine challenge in vasovagal syndrome - a new tilt testing protocol. *Eur Heart J*. 2003 Apr;24(7):658-63.
  128. Theopistou A, Gatzoulis K, Economou E, Sideris S, Hantzios K, Stefanadis C, Toutouzias P. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. *Am J Cardiol*. 2001 Aug 15;88(4):376-81.
  129. Thomson H., Wright K., Frenneaux M. Baroreflex Sensitivity in Patients With Vasovagal Syncope. *Circulation*. 1997; 95: 395-400
  130. Traczyk W. *Fizjologia człowieka w zarysie*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002; 375-389.
  131. Traczyk W., Trzebski A. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004; 561-588.
  132. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, Cellai T, Landi A, Salvioli G, Rengo F, Marchionni N, Masotti G. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1531–1536.



133. Vaddadi Gautam G , Ling L Guo, Murray M Esler, Florentia F Socratous, Markus M Schlaich, Reena R Chopra, Nina N Eikelis, Gavin G Lambert, Thomas T Trauer, Elisabeth E Lambert. Recurrent Postural Vasovagal Syncope: Sympathetic Nervous System Phenotypes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011 4(5):711-8.
134. van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008; 18: 167–169.
135. Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert AE, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond).* 2007 Oct;113(7):329-37.
136. Victor RG, Thorén P, Morgan DA, Mark AL. Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. *Circ Res.* 1989 Apr;64(4):686-94.
137. Wallin BG, Sundlöf G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst.* 1982 Nov;6(3):287-91.
138. Weiss A, Beloosesky Y, Kornowski R, Yalov A, Grinblat J, Grossman E. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med.* 2006 Jun;21(6):602-6.
139. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004; 90: 1094–1100.
140. Wojciechowski D., Sionek P., Kowalewski M., Bajena T., Pytkowski M., Witek A., Stopczyk M. Zastosowanie dożylnego wlewu izoproterenolu w próbie pionizacyjnej. *ESS* 1996; 3 (2): 139-145.
141. Yamanouchi Y, Jaalouk S, Shehadeh AA, Jaeger F, Goren H, Fouad-Tarazi FM. Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal syncope: an echocardiographic study. *Am Heart J.* 1996 Jan;131(1):73-80.
142. Zyśko D. , Gajek J., Szufładowicz E., Wilczyński J. Powtarzalność wyników testu pochyleniowego. *Folia Cardiologica* 12 (6), 458-464.

## 10. Spis rycin

<b>Rycina 1.</b> Schemat postępowania diagnostycznego u chorych z podejrzeniem T-LOC wg wytycznych ESC.....	9
<b>Rycina 2.</b> Schemat unerwienia autonomicznego.....	14
<b>Rycina 3.</b> Schemat przewodzenia odruchu z baroreceptorów tętniczych.....	18
<b>Rycina 4.</b> Przykładowy zapis graficzny oznaczania BRS metodą sekwencyjną w trakcie samoistnych zmian ciśnienia tętniczego przy użyciu programu Task Force Monitor.....	20
<b>Rycina 5.</b> Sekwencja 4 skurczów serca, w trakcie których spadkowi skurczowego ciśnienia tętniczego odpowiada jednoczesne skracanie się odstępu RR.....	33
<b>Rycina 6.</b> Liczba kobiet i mężczyzn w badanej grupie.....	37
<b>Rycina 7.</b> Liczba przeprowadzonych testów biernych (tylko faza bierna TP) i czynnych (zarówno faza bierna, jak i czynna).....	39
<b>Rycina 8.</b> Wykres zmian wartości BRS dla całej grupy pacjentów w trakcie TP w kolejnych fazach badania.....	40
<b>Rycina 9.</b> Wykres zmian wartości BRS w grupie VVS1 w trakcie TP w kolejnych fazach badania.....	41
<b>Rycina 10.</b> Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze mieszanym.....	43
<b>Rycina 11.</b> Wykres zmian wartości BRS w grupie VVS2 w trakcie TP w kolejnych fazach badania.....	44
<b>Rycina 12.</b> Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze kardiodepresyjnym z asystolią.....	46
<b>Rycina 13.</b> Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze kardiodepresyjnym bez asystolii.....	47
<b>Rycina 14.</b> Wykres zmian wartości BRS w grupie VVS3 w trakcie TP w kolejnych fazach badania.....	48
<b>Rycina 15.</b> Przykładowy zapis dodatniego testu pochyleniowego, w trakcie którego obserwowano reakcję wazowagalną o charakterze wazodepresyjnym.....	50
<b>Rycina 16.</b> Wykres zmian wartości BRS w grupie NEG4 w trakcie TP w kolejnych fazach badania.....	51

<b>Rycina 17.</b> Przykładowy zapis ujemnego testu pochyleniowego.....	52
<b>Rycina 18.</b> Wykres zmian wartości BRS w grupach testów dodatnich w trakcie TP w kolejnych fazach badania.....	53
<b>Rycina 19.</b> Wykresy zmian wartości BRS w trakcie TP w kolejnych fazach badania dla testów biernych (kolor czerwony) i czynnych (kolor niebieski).....	54

## 11. Spis tabel

<b>Tabela 1.</b> Występowanie poszczególnych przyczyn omdleń w zależności od wieku. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC.....	7
<b>Tabela 2.</b> Ocena ryzyka. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC.....	10
<b>Tabela 3.</b> Wskazania do wykonania testu pochyleniowego. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych ESC.....	11
<b>Tabela 4.</b> Klasyfikacja pozytywnej odpowiedzi na test pochyleniowy wg VASIS'99.	12
<b>Tabela 5.</b> Wpływ współczulnej i przywspółczulnej części układu autonomicznego na poszczególne elementy układu sercowo-naczyniowego.....	16
<b>Tabela 6.</b> Dane dotyczące wieku grup badanych, liczby podane w latach.....	36
<b>Tabela 7.</b> Wartości BRS dla całej grupy pacjentów w założonych fazach TP.....	40
<b>Tabela 8.</b> Wartości BRS dla grupy VVS1 w założonych fazach TP.....	41
<b>Tabela 9.</b> Wartości BRS dla grupy VVS2 w założonych fazach TP.....	44
<b>Tabela 10.</b> Wartości BRS dla grupy VVS3 w założonych fazach TP.....	48
<b>Tabela 11.</b> Wartości BRS dla grupy NEG4 w założonych fazach TP.....	50
<b>Tabela 12.</b> Wartości BRS dla testów biernych w założonych fazach TP.....	54
<b>Tabela 13.</b> Wartości BRS dla testów czynnych w założonych fazach TP.....	54
<b>Tabela 14.</b> Zestawienie wyników badań, w których autorzy oceniali spoczynkową wartość BRS u pacjentów z omdleniami w wywiadzie oraz u pacjentów bez omdleń w wywiadzie.....	59

## 12. Aneksy

Aneks 1. Formularz wywiadu przeprowadzanego z pacjentem zakwalifikowanym do testu pochyleniowego.

WYWIAD DOTYCZĄCY OMDLEŃ			
Nazwisko:.....	Imię:.....	Wiek:.....	
Adres:.....		Telefon:.....	
<b>ZASŁABNIĘCIA:</b> TAK/NIE			
od kiedy:	I epizod - wiek:	max. w roku:	
w ostatnim roku:			
<b>OMDLENIA:</b> TAK/NIE			
od kiedy:	I epizod - wiek:	max. w roku:	
w ostatnim roku:		czas trwania:	
<b>OKOLICZNOŚCI:</b>			
<input type="checkbox"/> długotrwała pionizacja		<input type="checkbox"/> gwałtowna pionizacja	
<input type="checkbox"/> duszne pomieszczenia		<input type="checkbox"/> ruchy głową/golenie/ciasny kołnierz	
<input type="checkbox"/> krew/instrumentacja		<input type="checkbox"/> praca z uniesioną głową/rękami	
<input type="checkbox"/> stres/emocje			
<input type="checkbox"/> w czasie wysiłku		<input type="checkbox"/> ból	
<input type="checkbox"/> po wysiłku		<input type="checkbox"/> kaszel	
		<input type="checkbox"/> mikcja/defekacja	
Inne:			
<b>OBJAWY TOWARZYSZĄCE:</b>			
<input type="checkbox"/> zaburzenia widzenia		<input type="checkbox"/> oddanie moczu/stolca	
<input type="checkbox"/> duszność		<input type="checkbox"/> przygryzienie języka	
<input type="checkbox"/> ziewne poty		<input type="checkbox"/> uraz głowy	
<input type="checkbox"/> drgawki		<input type="checkbox"/> uraz inny:	
<input type="checkbox"/> kołatania serca			
<input type="checkbox"/> ból w klatce piersiowej			
<b>CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE:</b>			
<input type="checkbox"/> CHD	<input type="checkbox"/> MI	<input type="checkbox"/> VHD (jaka?):	
<input type="checkbox"/> LVH	<input type="checkbox"/> HCM	<input type="checkbox"/> DCM	<input type="checkbox"/> HA
<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> udar	<input type="checkbox"/> padaczka	
<input type="checkbox"/> tarczycyca:	<input type="checkbox"/> nadcz.	<input type="checkbox"/> niedocz.	
<input type="checkbox"/> astma	<input type="checkbox"/> POChP		
<b>DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIE:</b>			
- Holter-EKG:			
- echo:			
- neurolog:			
- psychiatra:			
- USG doppler tt. domózgowych:			
- EEG:			
- hospitalizacje:			
- inne:			
<b>PRZYJMOWANE LEKI:</b>			
<b>PRZYCZYNA OMDLEŃ:</b> <input type="checkbox"/> podejrzenie VVS <input type="checkbox"/> inna:.....			

Aneks 2. Objaśnienie znaczenia klas zaleceń stosowanych w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia są korzystne, przydatne, skuteczne.
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
<i>Klasa IIa</i>	Przeważają dowody/opinie potwierdzające skuteczność/przydatność.
<i>Klasa IIb</i>	Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona za pomocą dowodów/opinii.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowany sposób leczenia lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

Aneks 3. Objaśnienie znaczenia poziomu dowodów w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

<b>Poziom dowodów A</b>	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.
<b>Poziom dowodów B</b>	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.
<b>Poziom dowodów C</b>	Zgodna opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.

Aneks 4. Przykładowy zapis okna BRS w formie arkusza kalkulacyjnego z programu Task Force Monitor.

Arkusz1												
Date of Meas	Measurement Name:	First Name:	Date of birth:	Gender:	Height:	Weight:	Body Surface	Filename:	Build:			
29.04.2010	09:35:47 B	A	9.10.1993	f		### 510 000 000	15 683 135		2.1.0.24			
Time [s]	Type [UP/DOWN]	Idx [beat]	Count [beats]	RampUp [beat]	Coun [beat]	RampDown [beat]	Cc [beat]	Slope [ms/mmHg]	SlopeMean [ms/mmHg]	SlopeMeanUp [ms/mmHg]	SlopeMeanDown [ms/mmHg]	Offset [ms]
1039,7 Start Recording												
1097,01	UP		1204	3	1		0	29,59	29,59	29,59		-638,059
1103,22	UP		1210	3	1		1	11,171	20,38	20,38		363,41
1105,15	DOWN		1212	3	0		1	44,52	28,427	20,38	44,52	-1702,26
1113,53	DOWN		1221	3	0		1	43,2	32,12	20,38	43,86	-1926,99
1143,13	DOWN		1255	3	1		2	0,369	25,77	20,38	29,363	918,549
1148,89	DOWN		1261	4	0		1	0,991	21,64	20,38	22,27	857,963
1156,55	UP		1269	3	1		0	0,528	18,624	13,763	22,27	890,572
1190,97	DOWN		1306	3	3		3	6,651	17,128	13,763	19,146	486,464
1220,54	DOWN		1337	4	2		2	18,824	17,316	13,763	19,093	-591,289
1238,01	DOWN		1356	3	1		1	29,001	18,485	13,763	20,508	-1410,105
1318,55	DOWN		1442	3	4		3	25,45	19,118	13,763	21,126	-930,64
1361,33	UP		1488	3	3		2	37,55	20,654	19,71	21,126	-1877,172
1362,97	DOWN		1490	3	0		1	10,867	19,901	19,71	19,986	150,696
1376,77	DOWN		1506	3	2		2	28,887	20,543	19,71	20,876	-1166,72
1378,59	UP		1508	3	1		0	23,546	20,743	20,477	20,876	-792,87
1434,27	DOWN		1570	3	5		4	13,182	20,27	20,477	20,176	-120,098
1446,35	DOWN		1583	3	0		1	13,323	19,862	20,477	19,605	-112,937
1451,02	UP		1588	3	1		0	20,776	19,912	20,527	19,605	-652,247
1481,98	UP		1622	3	3		1	38,733	20,903	23,128	19,605	-2247,987
1499,72	DOWN		1642	3	1		1	17,023	20,709	23,128	19,407	-406,618
1517,75	UP		1662	3	1		1	24,045	20,868	23,242	19,407	-932,711
1521,27	UP		1666	3	1		0	37,784	21,637	24,858	19,407	-1989,753
1541,64	DOWN		1688	3	1		2	12,088	21,222	24,858	18,884	-76,035
1590,39	DOWN		1743	3	3		4	36,206	21,846	24,858	20,039	-2171,968
1612,66	DOWN		1769	3	0		2	59,825	23,365	24,858	22,525	-3786,995
Strona 1												
Arkusz1												
1646,35	DOWN		1805	3	2		2	4,685	22,647	24,858	21,476	450,539
1649,98	DOWN		1809	3	0		1	13,516	22,308	24,858	21,034	-196,682
1662,2	UP		1822	3	2		1	10,891	21,901	23,461	21,034	54,735
1684,29	DOWN		1846	3	1		2	6,492	21,369	23,461	20,268	401,894
1693,46	DOWN		1856	3	0		1	6,715	20,881	23,461	19,591	373,185
1706,1 pionizacja												
1754,87	DOWN		1929	3	11		3	3,812	3,812		3,812	350,14
1770,95	UP		1950	3	2		1	6,582	5,197	6,582	3,812	-207,196
1774,34	UP		1955	3	1		0	16,116	8,837	11,349	3,812	-1383,45
1776,6	DOWN		1958	4	0		1	3,693	7,551	11,349	3,753	329,168
1798,98	DOWN		1989	3	2		4	9,036	7,848	11,349	5,514	-389,451
1802,96	UP		1995	3	1		0	15,351	9,098	12,683	5,514	-1147,118
1808,04	DOWN		2001	4	0		1	23,398	11,141	12,683	9,985	-1890,012
1821,29	DOWN		2018	3	1		1	4,744	10,342	12,683	8,937	239,632
1830,69	DOWN		2031	3	1		1	15,909	10,96	12,683	10,099	-989,01
1837,11	DOWN		2039	3	0		2	10,657	10,93	12,683	10,179	-441,98
1896,61	DOWN		2122	3	8		8	3,234	10,23	12,683	9,311	292,278
1906,91	DOWN		2136	3	1		1	1,174	9,476	12,683	8,406	642,457
1909,37	DOWN		2139	4	0		1	2,771	8,96	12,683	7,843	355,553
1912,14	UP		2143	3	1		0	3,557	8,574	10,401	7,843	264,514
1922,3	UP		2157	3	3		1	6,858	8,46	9,693	7,843	-116,898
1933,33	UP		2172	4	2		1	6,977	8,367	9,24	7,843	-116,687
1949,29	DOWN		2194	3	3		2	3,454	8,078	9,24	7,444	278,632
1966,76	UP		2221	3	4		2	3,645	7,832	8,441	7,444	235,713
1982,02	DOWN		2243	3	3		3	2,003	7,525	8,441	6,991	392,894
2003,15	DOWN		2273	4	2		2	5,132	7,405	8,441	6,848	42,457
2009,62	UP		2283	3	1		1	4,793	7,281	7,985	6,848	57,736
2011,47	DOWN		2286	3	0		1	3,863	7,125	7,985	6,634	213,64
2015,2	UP		2292	4	2		1	5,863	7,071	7,749	6,634	19,354
2028,87	DOWN		2312	3	1		3	1,508	6,839	7,749	6,293	485,423
2041,28	UP		2331	3	3		0	3,361	6,7	7,31	6,293	276,999
2054,63	DOWN		2350	3	1		3	1,175	6,487	7,31	5,973	622,466
Strona 2												

Arkusz1									
2062,97 UP	2362	3	1	1	3,72	6,385	6,984	5,973	249,68
2071,59 DOWN	2374	3	0	2	0,809	6,186	6,984	5,669	554,78
2079,57 UP	2386	4	1	2	1,102	6,01	6,494	5,669	575,161
2105,57 DOWN	2423	3	3	5	5,308	5,987	6,494	5,649	207,401
2112,2 UP	2433	3	2	1	1,459	5,841	6,107	5,649	580,011
2129,84 UP	2460	3	4	3	3,649	5,772	5,931	5,649	188,867
2131,59 UP	2463	4	1	0	7,845	5,835	6,059	5,649	-239,036
2136,09 DOWN	2469	4	0	2	9,764	5,951	6,059	5,866	-346,165
2146,72 UP	2485	3	1	1	3,456	5,879	5,896	5,866	348,758
2148,9 DOWN	2488	3	0	1	1,371	5,754	5,896	5,641	547,995
2151,03 DOWN	2491	3	0	1	2,197	5,658	5,896	5,477	426,519
2167,95 DOWN	2516	3	2	4	4,249	5,621	5,896	5,421	255,126
2177,93 DOWN	2530	3	0	2	2,834	5,55	5,896	5,309	375,749
2187,24 UP	2544	3	3	1	3,651	5,502	5,764	5,309	339,95
2199,47 DOWN	2561	3	1	3	1,337	5,401	5,764	5,143	566,583
2201,63 DOWN	2564	3	0	1	2,896	5,341	5,764	5,053	305,672
2223,1 DOWN	2596	3	2	6	7,599	5,393	5,764	5,151	-261,893
2228,87 UP	2605	3	2	0	7,705	5,446	5,872	5,151	-71,729
2231,22 DOWN	2608	4	0	1	3,085	5,393	5,872	5,075	434,401
2243,87 DOWN	2626	3	1	2	2,781	5,337	5,872	4,993	404,01
2253,78 UP	2641	3	1	1	3,359	5,295	5,739	4,993	254,044
2267,57 DOWN	2661	3	1	3	1,294	5,211	5,739	4,865	571,916
2271,08 UP	2666	3	2	0	1,384	5,133	5,522	4,865	525,659
2272,44 DOWN	2668	3	0	1	2,976	5,09	5,522	4,802	303,233
2286,31 DOWN	2689	3	2	3	0,75	5,005	5,522	4,672	551,488
2290,11 UP	2695	3	2	0	3,133	4,969	5,408	4,672	356,083
2310,12 DOWN	2726	3	4	4	0,338	4,882	5,408	4,536	534,658
2316,4 UP	2737	3	3	2	1,543	4,82	5,232	4,536	408,818
2321,29 DOWN	2744	5	0	2	3,483	4,795	5,232	4,504	505,479
2325,63 DOWN	2749	3	0	0	13,05	4,943	5,232	4,756	-472,005
2327,74 DOWN	2752	4	0	2	3,012	4,909	5,232	4,706	333,429
2331,39 UP	2758	3	2	0	5,484	4,919	5,243	4,706	95,482
2350,76 UP	2787	3	4	2	4,027	4,904	5,192	4,706	197,445
2353,35 DOWN	2791	3	0	1	0,882	4,837	5,192	4,599	594,201
Strona 3									

Arkusz1									
2356,06 DOWN	2795	3	1	1	0,952	4,773	5,192	4,501	542,519
2362,11 UP	2805	3	2	0	4,078	4,762	5,148	4,501	175,399
2375,55 UP	2827	3	3	2	1,444	4,709	5,005	4,501	500,53
2381,72 DOWN	2837	3	1	2	1,47	4,659	5,005	4,421	450,229
2400,13 DOWN	2865	4	1	2	1,115	4,604	5,005	4,336	474,421
2413,55 UP	2887	3	3	0	9,607	4,68	5,176	4,336	-465,971
2417,19 DOWN	2893	3	1	2	1,594	4,634	5,176	4,268	471,429
2421,48 UP	2900	4	2	0	2,251	4,599	5,071	4,268	299,196
2429,38 DOWN	2912	3	0	2	1,794	4,558	5,071	4,207	415,123
2444,01 DOWN	2935	3	2	3	1,539	4,515	5,071	4,144	495,459
2452,62 DOWN	2948	4	2	1	3,16	4,496	5,071	4,121	314,256
2464,12 UP	2967	3	3	2	2,106	4,463	4,969	4,121	356,283
2466,56 DOWN	2971	4	0	1	0,743	4,412	4,969	4,044	495,704
2475,56 UP	2987	4	2	2	10,84	4,499	5,165	4,044	-526,71
2478,35 DOWN	2991	8	0	1	6,196	4,521	5,165	4,092	92,742
2501,51 DOWN	3027	3	3	4	1,081	4,476	5,165	4,027	460,499
2504,4 UP	3032	4	1	0	14,201	4,602	5,456	4,027	-845,449
2506,49 DOWN	3035	3	0	1	2,305	4,573	5,456	3,99	495,601
2519,96 DOWN	3052	3	0	3	10,231	4,644	5,456	4,12	-345,562
2533,75 DOWN	3072	3	1	2	2,416	4,617	5,456	4,085	455,328
2537,88 UP	3078	3	1	1	7,129	4,648	5,509	4,085	-66,138
2568,07 DOWN	3124	3	2	6	0,93	4,602	5,509	4,022	500,62
2574,56 UP	3135	3	2	0	1,617	4,566	5,391	4,022	455,1
2584,17 DOWN	3150	3	0	2	1,344	4,528	5,391	3,97	435,875
2600,46 UP	3175	4	4	2	8,593	4,576	5,485	3,97	-237,237
2610 DOWN	3188	4	0	1	3,592	4,564	5,485	3,962	347,873
2615,99 UP	3198	3	1	1	8,051	4,604	5,558	3,962	-429,976
2621,15 DOWN	3206	3	0	2	3,148	4,588	5,558	3,947	316,952
2623,92 DOWN	3210	4	0	1	1,401	4,552	5,558	3,9	425,166
2638,67 DOWN	3233	3	3	4	1,923	4,523	5,558	3,864	498,759
2645,22 UP	3243	3	2	1	5,43	4,533	5,555	3,864	107,211
2648,93 DOWN	3248	3	0	2	7,103	4,561	5,555	3,922	55,008
2653,48 DOWN	3254	3	0	1	1,097	4,523	5,555	3,872	474,152
2657,63 UP	3261	3	1	0	10,069	4,582	5,677	3,872	-681,261
Strona 4									



Arkusz1										
2662,81 DOWN	3268	3	0	2	15,122	4,693	5,677	4,066	-825,205	
2666,75 DOWN	3273	3	1	1	0,619	4,651	5,677	4,008	510,646	
2670,34 UP	3279	3	1	0	5,551	4,66	5,673	4,008	-8,737	
2677,93 DOWN	3290	3	2	1	0,381	4,617	5,673	3,947	552,531	
2684,39 UP	3301	3	1	2	3,628	4,607	5,621	3,947	221,355	
2711,73 UP	3344	3	4	5	3,248	4,593	5,562	3,947	270,819	
2713,03 DOWN	3346	3	0	1	1,905	4,566	5,562	3,914	449,146	
2722,62 DOWN	3360	3	1	2	2,947	4,551	5,562	3,898	465,491	
2800,49 DOWN	3483	4	7	17	0,901	4,515	5,562	3,851	532,215	
2820,93 DOWN	3517	3	3	4	1,081	4,482	5,562	3,807	477,141	
2825,64 UP	3525	4	1	1	23,368	4,662	5,996	3,807	-1915,098	
2830,17 DOWN	3532	3	0	1	0,543	4,623	5,996	3,757	522,43	
2859,1 DOWN	3578	3	4	8	2,195	4,6	5,996	3,733	395,69	
2867,17 DOWN	3591	4	1	1	2,58	4,582	5,996	3,716	325,765	
2868,91 UP	3594	3	1	0	0,388	4,543	5,862	3,716	523,202	
2872,3 UP	3600	3	1	1	2,46	4,524	5,783	3,716	384,812	
2880,1 DOWN	3612	3	0	2	2,332	4,505	5,783	3,696	403,017	
2884,62 UP	3620	3	2	1	2,016	4,482	5,698	3,696	424,886	
2888,89 DOWN	3627	3	1	1	3,246	4,471	5,698	3,689	324,914	
2892,98 UP	3634	3	2	1	0,607	4,437	5,584	3,689	564,592	
2895,98 DOWN	3639	3	0	1	0,696	4,405	5,584	3,647	492,353	
2903 UP	3651	3	2	1	4,08	4,402	5,552	3,647	334,125	
2912,74 UP	3666	3	1	1	9,885	4,449	5,644	3,647	-142,784	
2918,56 UP	3675	3	1	0	2,017	4,428	5,568	3,647	489,36	
2928,39 UP	3691	3	2	2	4,929	4,433	5,555	3,647	82,908	
2939,39 UP	3706	4	2	1	1,97	4,412	5,484	3,647	432,098	
2947,29 UP	3719	3	2	1	2,273	4,394	5,421	3,647	469,109	
2955,12 UP	3730	3	2	3	0,673	4,364	5,329	3,647	656,285	
2957,96 DOWN	3734	3	0	1	2,635	4,35	5,329	3,632	410,624	
2997,22 DOWN	3797	3	6	5	0,837	4,321	5,329	3,594	495,305	
3001,73 UP	3805	3	2	1	0,556	4,291	5,239	3,594	477,165	
3015,04 DOWN	3826	4	0	2	0,268	4,259	5,239	3,548	509,55	
3017,72 UP	3831	3	1	0	2,854	4,248	5,195	3,548	321,808	
3027,29 DOWN	3846	3	1	2	1,962	4,231	5,195	3,527	375,459	
Strona 5										

Arkusz1										
3030,2 UP	3851	3	2	0	3,88	4,228	5,171	3,527	179,669	
3037,9 DOWN	3863	3	2	2	0,594	4,2	5,171	3,487	571,41	
3061,29 DOWN	3898	3	4	4	0,61	4,172	5,171	3,45	587,434	
3072,07 DOWN	3915	3	1	1	2,421	4,159	5,171	3,436	460,828	
3100,17 DOWN	3959	3	6	4	2,267	4,145	5,171	3,421	419,072	
3122,82 DOWN	3993	3	1	4	0,723	4,119	5,171	3,387	565,818	
3129,12 DOWN	4003	3	0	2	1,726	4,102	5,171	3,366	420,619	
3141,81 UP	4024	3	1	1	6,079	4,116	5,187	3,366	102,661	
3157,3 DOWN	4047	3	2	4	2,494	4,104	5,187	3,356	376,892	
3164,83 UP	4060	3	2	0	19,251	4,214	5,434	3,356	-1229,928	
3185,48 UP	4093	3	6	2	7,022	4,234	5,462	3,356	2,984	
3191,73 DOWN	4102	3	0	2	1,064	4,212	5,462	3,328	599,159	
3200,97 UP	4116	3	2	1	0,956	4,189	5,385	3,328	521,215	
3208,15 UP	4128	3	1	2	0,605	4,163	5,306	3,328	592,907	
3210,09 DOWN	4131	3	0	1	0,692	4,139	5,306	3,296	607,283	
3215,09 UP	4139	3	2	0	1,262	4,119	5,239	3,296	481,166	
3217,48 DOWN	4143	3	0	1	1,686	4,102	5,239	3,277	498,559	
3240,25 UP	4179	3	3	1	1,608	4,085	5,181	3,277	457,328	
3252,91 UP	4199	3	2	3	10,063	4,126	5,258	3,277	-118,165	
3266,8 ntg										
3289,74 DOWN	4254	3	7	5	1,215	1,215		1,215	502,069	
3296,05 DOWN	4264	3	1	3	10,629	5,922		5,922	-537,882	
3299,28 DOWN	4269	3	1	1	0,449	4,098		4,098	524,948	
3306,37 DOWN	4280	3	0	2	2,449	3,686		3,686	429,481	
3311,34 UP	4288	3	1	0	4,19	3,786	4,19	3,686	398,397	
3320,7 DOWN	4301	3	0	2	0,754	3,281	4,19	3,099	511,922	
3332,02 DOWN	4320	4	2	3	4,225	3,416	4,19	3,287	261,847	
3340,28 DOWN	4332	3	1	2	1,089	3,125	4,19	2,973	668,921	
3344,8 DOWN	4338	4	1	1	3,13	3,126	4,19	2,993	479,315	
3409,43 UP	4446	3	6	11	1,109	2,924	2,649	2,993	438,276	
3411,02 UP	4449	3	1	0	1,364	2,782	2,221	2,993	430,306	
3412,66 UP	4452	3	1	0	0,788	2,616	1,863	2,993	507,444	
Strona 6										

Arkusz1									
3434,27 UP	4489	4	3	4	0,535	2,456	1,597	2,993	553,344
3436,06 DOWN	4492	3	0	1	0,871	2,343	1,597	2,757	507,524
3443,13 UP	4504	3	1	2	0,529	2,222	1,419	2,757	551,611
3463,36 DOWN	4539	4	2	4	0,829	2,135	1,419	2,564	468,221
3473,43 UP	4558	3	2	1	0,398	2,033	1,273	2,564	523,658
3496,8 UP	4602	4	6	4	0,499	1,947	1,176	2,564	485,406
3501,71 DOWN	4611	3	0	1	0,265	1,859	1,176	2,355	560,022
3511,62 UP	4628	3	3	1	0,322	1,782	1,082	2,355	506,595
3519,37 UP	4642	3	2	3	0,765	1,734	1,05	2,355	530,1
3594,84 UP	4755	3	2	6	2,111	1,751	1,146	2,355	556,923
3619,93 DOWN	4788	3	3	3	1,026	1,719	1,146	2,244	641,638
3648,33 UP	4824	3	3	4	3,707	1,802	1,36	2,244	623,316
3662,22 DOWN	4841	3	1	2	1,234	1,779	1,36	2,167	590,19
3667,19 UP	4848	3	2	0	3,092	1,83	1,493	2,167	518,314
3687,7 DOWN	4872	3	2	3	3,66	1,898	1,493	2,273	641,227
3694,03 DOWN	4879	3	1	1	4,372	1,986	1,493	2,413	581,989
3702,02 UP	4889	3	2	2	5,34	2,102	1,768	2,413	417,221
3708,54 DOWN	4897	3	0	1	4,365	2,177	1,768	2,535	472,487
3736,13 DOWN	4933	3	3	2	0,92	2,136	1,768	2,44	630,651
3744,23 DOWN	4944	3	0	2	1,147	2,106	1,768	2,368	746,385
3785,68 DOWN	4993	3	1	5	3,827	2,158	1,768	2,445	547,695
3796,67 UP	5007	3	2	3	8,219	2,336	2,198	2,445	433,71
3810,64 DOWN	5024	3	2	2	11,636	2,602	2,198	2,905	-321,665
3815,93 UP	5031	3	1	0	4,319	2,649	2,33	2,905	466,048
3823,01 UP	5040	3	1	0	6,8	2,762	2,593	2,905	346,872
3842,99 UP	5066	4	4	3	3,596	2,784	2,649	2,905	482,239
3848,11 UP	5073	4	1	1	2,328	2,772	2,632	2,905	593,943
3851,07 DOWN	5077	3	0	1	0,336	2,711	2,632	2,782	683,945
3855,92 UP	5084	3	1	0	3,945	2,741	2,698	2,782	408,058
3872,16 DOWN	5103	3	1	4	0,903	2,697	2,698	2,697	630,008
3874,98 UP	5107	3	1	0	5,121	2,754	2,813	2,697	461,588
3990,31 UP	5245	3	6	7	1,178	2,718	2,739	2,697	719,505
3998,74 DOWN	5255	3	1	3	2,968	2,723	2,739	2,709	368,325
4024,27 UP	5288	3	2	3	3,13	2,732	2,756	2,709	349,772
Strona 7									
Arkusz1									
4033,7 DOWN	5300	3	1	2	5,415	2,789	2,756	2,821	16,533
4040,25 UP	5309	3	2	0	3,649	2,807	2,793	2,821	156,597
4048,39 DOWN	5320	4	1	1	1,682	2,784	2,793	2,776	446,773
4057,51 DOWN	5332	3	1	2	1,475	2,758	2,793	2,726	644,281
4061,74 DOWN	5337	3	1	1	4,727	2,797	2,793	2,8	114,5
4069,18 DOWN	5346	3	0	2	4,404	2,828	2,793	2,857	130
4093,64 DOWN	5377	3	1	4	8,689	2,938	2,793	3,058	-266,783
4100,9									
4101,21 DOWN	5385	3	1	2	2,67	2,67		2,67	594,998
4109,25 UP	5394	3	2	0	12,976	7,823	12,976	2,67	-773,576
4111,04 DOWN	5396	3	0	1	27,652	14,433	12,976	15,161	-2771,569
4118,2 DOWN	5404	3	1	1	12,746	14,011	12,976	14,356	-784,981
4136,06 UP	5424	3	3	3	21,308	15,47	17,142	14,356	-1701,15
4137,84 DOWN	5426	3	0	1	10,964	14,719	17,142	13,508	-280,281
4141,18 UP	5429	3	1	0	25,481	16,257	19,922	13,508	-2311,854
4189,6 koniec									
4191,8 DOWN	5476	3	2	3	25,065	25,065		25,065	-1596,78
4202,31 UP	5486	3	1	0	3,255	14,16	3,255	25,065	820,094
4226,16 UP	5508	3	2	1	7,837	12,052	5,546	25,065	215,874
4229,17 UP	5511	3	1	0	18,51	13,667	9,867	25,065	-949,188
4254,27 DOWN	5536	3	0	2	12,744	13,482	9,867	18,905	-114,057
4320,8 DOWN	5593	3	4	7	38,529	17,657	9,867	25,446	-2359,273
4346,41 UP	5616	3	3	1	38,338	20,611	16,985	25,446	-2635,86
4385,05 DOWN	5651	3	0	3	54,272	24,819	16,985	32,653	-3943,365
4393,53 DOWN	5659	3	0	1	13,598	23,572	16,985	28,842	-276,38
4395,67 UP	5661	3	1	0	8,177	22,032	15,223	28,842	219,126
4428,74 UP	5692	3	3	3	117,164	30,681	32,213	28,842	-9314,178
4443,25 DOWN	5704	3	2	1	23,858	30,112	32,213	28,011	-1117,847
4447,79 UP	5708	3	1	0	3,423	28,059	28,101	28,011	716,185
4471,39 DOWN	5730	3	2	3	34,001	28,484	28,101	28,867	-1856,734
Strona 8									

Arkusz1									
4511,58 DOWN	5767	3	3	5	10,754	27,302	28,101	26,603	122,649
4518,89 UP	5775	3	1	1	38,591	28,007	29,412	26,603	-2058,117
4525,47 UP	5781	3	2	0	47,293	29,142	31,399	26,603	-2633,496
4534,23 UP	5789	3	2	0	6,623	27,891	28,921	26,603	477,589
4547,14 DOWN	5801	3	2	2	27,642	27,878	28,921	26,718	-1450,375
4582,5 DOWN	5838	3	2	4	7,421	26,855	28,921	24,788	427,801
4599,42 DOWN	5853	3	0	3	33,089	27,152	28,921	25,543	-1499,29
4610,95 UP	5864	3	2	0	24,877	27,048	28,553	25,543	-893,669
4629,51 DOWN	5880	3	0	1	28,566	27,114	28,553	25,795	-898,442
4656,56 DOWN	5905	3	4	4	7,474	26,296	28,553	24,386	596,375
4660,81 UP	5909	3	1	0	7,212	25,533	26,775	24,386	550,286
4707,6 DOWN	5952	3	4	7	8,122	24,863	26,775	23,224	384,458
4732,81 DOWN	5977	3	1	2	10,928	24,347	26,775	22,404	253,529
4761,09 UP	6006	3	3	3	20,324	24,203	26,279	22,404	-520,158
4770,91 DOWN	6015	3	0	2	9,493	23,696	26,279	21,597	344,61
4776,01 DOWN	6020	3	0	1	14,363	23,385	26,279	21,172	150,661
4783,48 DOWN	6027	3	0	1	5,529	22,809	26,279	20,303	550,305
4817,34 UP	6057	3	4	0	10,516	22,425	25,153	20,303	352,89
4833,44 UP	6073	3	2	1	10,545	22,065	24,179	20,303	339,13
4852 DOWN	6089	3	1	3	20,225	22,011	24,179	20,299	-232,441
4868,65 DOWN	6105	3	2	2	12,231	21,731	24,179	19,895	154,257
4870,71 UP	6107	3	1	0	12,828	21,484	23,47	19,895	122,266
4881,85 UP	6118	3	2	1	19,015	21,417	23,208	19,895	-428,013
4896,8 Stop Recording									
Strona 9									